

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

**EP 1 170 021 A2**

(12)

**EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:

**09.01.2002 Patentblatt 2002/02**

(51) Int Cl.7: **A61K 49/00**

(21) Anmeldenummer: **01250164.9**

(22) Anmeldetag: **14.05.2001**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU  
MC NL PT SE TR**

Benannte Erstreckungsstaaten:

**AL LT LV MK RO SI**

• **Licha, Kai, Dr.**

**14612 Falkensee (DE)**

• **Bornhop, Darryl, Dr.**

**Lubbock, Texas 79413 (US)**

• **Platzek, Johannes, Dr.**

**12621 Berlin (DE)**

(30) Priorität: **15.05.2000 US 571407**

(71) Anmelder: **Shering Aktiengesellschaft  
13353 Berlin (DE)**

(72) Erfinder:

• **Bauer, Michael, Dr.**

**13503 Berlin (DE)**

• **Becker, Andreas, Dr.**

**85570 Markt Schwaben (DE)**

Bemerkungen:

Das Sequenzprotokoll, das als Anlage zu den  
Anmeldungsunterlagen mitveröffentlicht ist, ist nach  
dem Anmeldetag eingereicht worden. Der Anmelder  
hat erklärt, dass dieses nicht über den Inhalt der  
Anmeldung in der ursprünglich eingereichten  
Fassung hinausgeht.

(54) **Konjugate von Peptiden und Lanthanid-Chelaten für die Fluoreszenzdiagnostik**

(57) Die Erfindung betrifft neue Verbindungen zur

Fluoreszenzdiagnostik, die Verwendung dieser Verbindungen sowie ein Verfahren zu deren Herstellung.

**EP 1 170 021 A2**



## Beschreibung

[0001] Die Erfindung liegt auf dem Gebiet der Fluoreszenzdiagnostik und betrifft neue Verbindungen, welche in den Patentansprüchen definiert sind. Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung dieser Verbindungen sowie ein Verfahren zu deren Herstellung.

[0002] Die Verwendung von Lanthanid-Chelaten in der endoskopischen Diagnostik wurde bereits beschrieben (Houlne et al., Journal of Biomedical Optics, April 1998, Vol. 3, No. 2, Seite 145 ff.; WO 97/40055). Insbesondere Terbium- und Europiumkomplexe mit Tri- und Tetraazamakrocyclischen Chelatoren wurden bereits erfolgreich als fluoreszierende in vitro- oder in vivo-Diagnostika eingesetzt. Werden die Verbindungen mit Licht geeigneter Wellenlänge bestrahlt, senden sie eine langlebige Fluoreszenz im sichtbaren Bereich aus. Dies gilt auch für die in WO 99/46600 beschriebenen Europiumkomplexe.

[0003] Für eine medizinische Anwendung ist es jedoch nicht nur notwendig, daß ein Fluoreszenzdiagnostikum Licht bestimmter Wellenlänge absorbiert und Licht anderer Wellenlänge emittiert. Vielmehr ist die Gewebeselektivität der Substanz eine Grundvoraussetzung dafür, daß der behandelnde Arzt eine sichere Diagnose stellen kann. Dies ist insbesondere bei der Tumorerkennung eine wichtige Anforderung an ein Diagnostikum, um falschpositive Resultate zu vermeiden. Die bekannten Verbindungen des Standes der Technik weisen noch keine ausreichende Gewebeselektivität auf. Verbesserungen betreffend die selektive Anreicherung einer fluoreszierenden Substanz in erkranktem Gewebe sind daher wünschenswert.

[0004] Aufgabe der Erfindung ist es daher, Verbindungen bereitzustellen, die sich selektiv in erkranktem Gewebe anreichern und nach Anregung mit Licht bestimmter Wellenlänge eine langlebige Fluoreszenz aussenden.

[0005] Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, daß Konjugate aus Komplexverbindungen und rezeptorbindenden Peptiden bereitgestellt werden. Die rezeptorbindenden Peptide reichern sich selektiv in erkranktem Gewebe an.

[0006] Die neuen Verbindungen sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

X für eine beliebige  $\alpha$ ,  $\beta$  oder  $\gamma$ -Aminosäure mit D- oder L-Konfiguration und

m für eine Zahl von 5 bis 30 steht, wobei die resultierende Aminosäuresequenz  $(X)_m$ , welche aus beliebigen aneinandergereihten Aminosäuren X besteht, geradkettiger Natur oder über eine Disulfidbrücke zwischen zwei Cysteinen oder Homocysteinen oder amidisch zwischen N- und C-Terminus cyclisiert sein kann und für die Aminosäuresequenz des vasoaktiven intestinalen Peptids (VIP), des Somatostatins oder des Neurotensins, oder für Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des VIP, des Somatostatins oder des Neurotensins steht,

$A^1$  für ein Wasserstoffatom, eine offenkettige oder cyclische Polyaminopolycarbonsäure oder Polyaminopolyphosphonsäure steht, welche eine Arylgruppe oder einen Heteroaromaten enthält und ein Metallatom der Ordnungszahlen 57 bis 83 komplexiert,

$L^1$  und  $L^2$  unabhängig voneinander einen Acetylrest oder einen Alkylrest mit bis zu 10 C-Atomen, der gegebenenfalls mit 1 bis 3 Carboxygruppen und/oder 1 bis 6 Hydroxygruppen und/oder 1 bis 6 Amidgruppen substituiert sein kann, oder einen Poly(oxyethylen)rest mit 2 bis 30  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ Einheiten darstellen,

$A^2$  für eine Hydroxygruppe, eine Aminogruppe, eine offenkettige oder cyclische Polyaminopolycarbonsäure oder Polyaminopolyphosphonsäure steht, welche eine Arylgruppe oder einen Heteroaromaten enthält und ein Metallatom der Ordnungszahlen 57 bis 83 komplexiert,

unter der Bedingung, daß mindestens einer der Reste  $A^1$  oder  $A^2$  eine offenkettige oder cyclische Polyaminopolycarbonsäure oder Polyaminopolyphosphonsäure darstellt, welche eine Arylgruppe oder einen Heteroaromaten enthält und ein Metallatom der Ordnungszahlen 57 bis 83 komplexiert,

wobei für den Fall, daß  $A^1$  und/oder  $A^2$  eine offenkettige oder cyclische Polyaminopolycarbonsäure oder Polyaminopolyphosphonsäure darstellen, welche eine Arylgruppe oder einen Heteroaromaten enthält und ein Metallatom der Ordnungszahlen 57 bis 83 komplexiert,  $A^1$  an die N-terminale Aminogruppe und  $A^2$  an eine Aminogruppe der Amino-

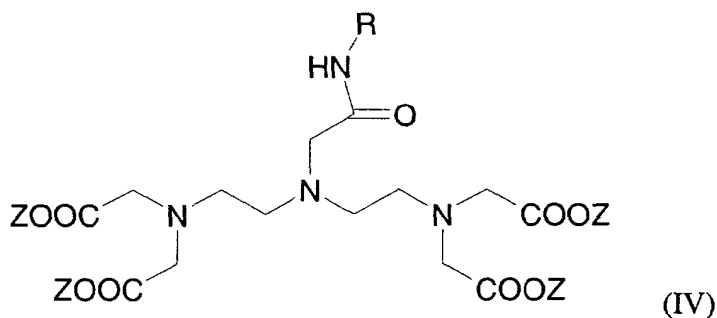
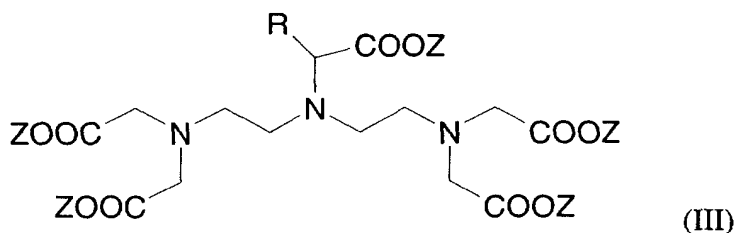
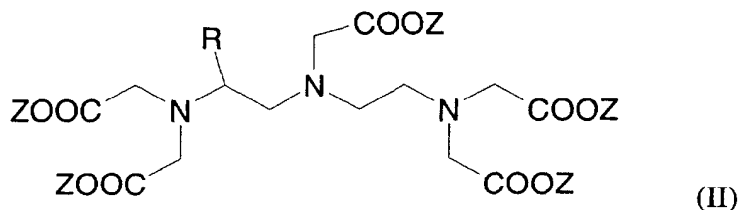


säure Lysin oder an eine Hydroxygruppe der Aminosäure Serin oder an die Mercaptogruppe der Aminosäure Cystein oder Homocystein in beliebiger Position innerhalb der Aminosäuresequenz (X)<sub>m</sub> geknüpft ist, und deren physiologisch verträgliche Salze.

**[0007]** Der Begriff "Aminosäure" im Sinne dieser Erfindung steht für eine Carbonsäure mit einer oder mehreren Aminogruppen im Molekül sowie für cyclisierte Aminosäuren wie z.B. Pyroglutaminsäure.

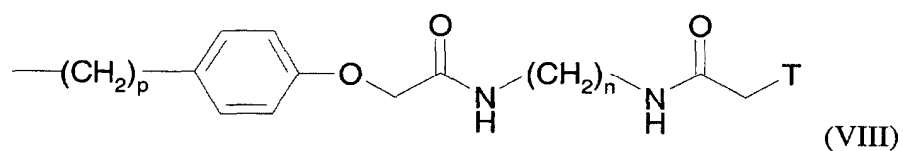
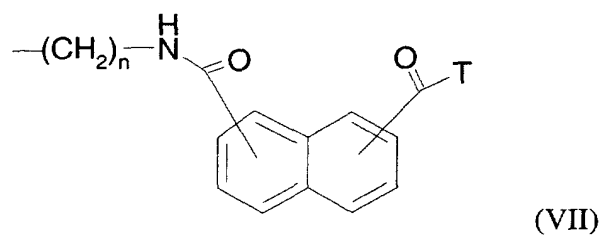
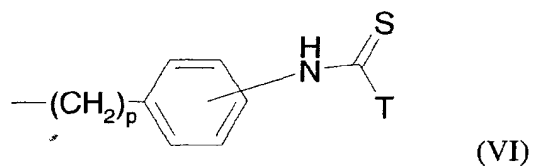
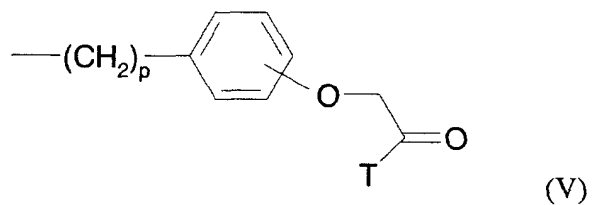
**[0008]** Bevorzugte Chelatoren (Komplexbildner) sind Derivate der Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) und des 1,4,7,10-Tetraazacyclododecans (DOTA).

**[0009]** Von den DTPA-Derivaten sind solche der allgemeinen Formeln (II), (III) und (IV) bevorzugt:



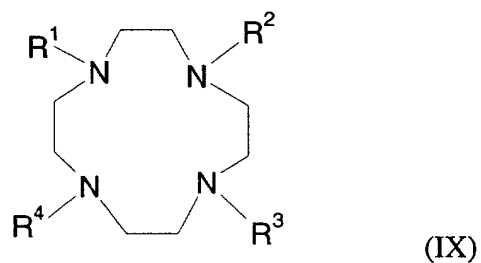
worin Z unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent eines Elementes der Ordnungszahlen 57 bis 83 steht, und worin R für einen offenkettigen oder cyclischen, verzweigten oder unverzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylrest steht, welcher mindestens einen aromatischen Ring sowie gegebenenfalls 1 bis 5 Sauerstoffatome, 1 bis 3 Carboxygruppen und/oder 1 bis 3 Amidgruppen enthält, oder worin R einen der folgenden Reste darstellt:





worin T jeweils die Verknüpfungsstelle mit dem Peptid darstellt, p für eine Zahl 0 oder 1 steht und n für eine Zahl zwischen 2 und 6 steht.

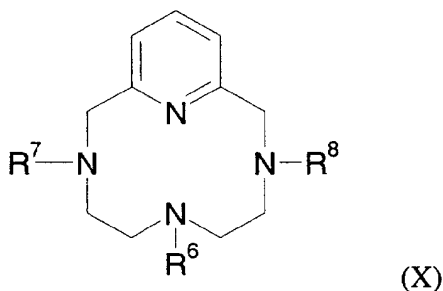
**[0010]** Von den DOTA-Derivaten sind solche der allgemeinen Formel (IX) bevorzugt:





worin  $R^1$  einen Rest—CHR<sup>5</sup>-COM darstellt, worin M für eine OZ-Gruppe steht, mit Z in der obengenannten Bedeutung, oder die Verknüpfung zum Peptid darstellt, und worin R<sup>5</sup> für einen Rest (VIII) oder für eine C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylgruppe steht, welche mindestens eine Arylgruppe oder einen Heteroaromaten, welche gegebenenfalls mit einem Halogenatom substituiert sein können, und mindestens eine weitere COOH-Gruppe oder eine Isothiocyanatgruppe enthält, und welche gegebenenfalls 1 bis 3 Sauerstoffatome und/oder 1 bis 3 Amidgruppen enthält, und worin R<sup>2</sup> bis R<sup>4</sup> unabhängig voneinander einen Rest CH<sub>2</sub>COOZ, einen Phosphonsäurerest oder eine Gruppe —(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Y darstellen, in der p für 0 oder 1 steht und Y einen gegebenenfalls substituierten Heteroaromaten darstellt.

**[0011]** Weitere bevorzugte Komplexbildner sind die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel (X):



worin R<sup>6</sup> einen Rest—CHR<sup>9</sup>-COM darstellt, worin M für eine OZ-Gruppe steht oder die Verknüpfung zum Peptid darstellt, und worin R<sup>9</sup> für einen Rest (VIII) oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe steht, welche gegebenenfalls eine weitere COOH-Gruppe oder eine Isothiocyanatgruppe enthält, und welche gegebenenfalls 1 bis 2 Sauerstoffatome und/oder 1 bis 2 Amidgruppen enthält, und worin R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> unabhängig voneinander einen Rest CH<sub>2</sub>COOZ oder einen Phosphonsäurerest darstellen.

**[0012]** Die Metallkomplexe enthalten bevorzugt ein Terbium- oder Europiumkation.

**[0013]** Die rezeptorbindenden Peptide sind das native vasoaktive intestinale Peptid (VIP), das Somatostatin oder das Neurotensin sowie Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des VIP, des Somatostatins oder des Neurotensins.

**[0014]** Das native VIP wird durch die Aminosäuresequenz

HSDAVFTDNYTRLRKQMAVKKYLSILN

beschrieben.

**[0015]** Das Somatostatin wird durch die Aminosäuresequenz

AGCKNFFWKFTFTSC

beschrieben.

**[0016]** Das Neurotensin wird durch die Aminosäuresequenz

Pyroglutaminsäure-LYENKPRRPYIL

beschrieben.

**[0017]** Als Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des VIP seien beispielhaft die folgenden Verbindungen genannt:



5 RLRKQMAVKKYLSILN RLRKQMAVKKYLSIL RLRKQMAVKKYLSI  
 LRKQMAVKKYLSILN LRKQMAVKKYLSIL LRKQMAVKKYLSI  
 RKQMAVKKYLSILN RKQMAVKKYLSIL RKQMAVKKYLSI  
 10 KQMAVKKYLSILN KQMAVKKYLSIL KQMAVKKYLSI  
 QMAVKKYLSILN QMAVKKYLSIL QMAVKKYLSI  
 MAVKKYLSILN MAVKKYLSIL MAVKKYLSI  
 15 AVKKYLSILN AVKKYLSIL AVKKYLSI

20 RLRKQMAVKKYLS RLRKQMAVKKYLN RLRKQMAVKKYL  
 LRKQMAVKKYLS LRKQMAVKKYLN LRKQMAVKKYL  
 RKQMAVKKYLS RKQMAVKKYLN RKQMAVKKYL  
 25 KQMAVKKYLS KQMAVKKYLN KQMAVKKYL  
 QMAVKKYLS QMAVKKYLN QMAVKKYL  
 MAVKKYLS MAVKKYLN MAVKKYL  
 30 AVKKYLS AVKKYLN AVKKYL

35 **[0018]** Weitere Beispiele für Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des VIP sind die folgenden Verbindungen:

40 rlrqmavkkylsiln rlrqmavkkylsil rlrqmavkkylsi  
 lrqmavkkylsiln lrqmavkkylsil lrqmavkkylsi  
 rkqmavkkylsiln rkqmavkkylsil rkqmavkkylsi  
 kqmavkkylsiln kqmavkkylsil kqmavkkylsi  
 45 qmavkkylsiln qmavkkylsil qmavkkylsi  
 mavkkylsiln mavkkylsil mavkkylsi

50  
 55 avkkylsiln avkkylsil avkkylsi



	RLRKQMAvKKyLNSILN	RLRKQMAvKKyLNSIL	RLRKQMAvKKyLNSI
	LRKQMAvKKyLNSILN	LRKQMAvKKyLNSIL	LRKQMAvKKyLNSI
5	RKQMAvKKyLNSILN	RKQMAvKKyLNSIL	RKQMAvKKyLNSI
	KQMAvKKyLNSILN	KQMAvKKyLNSIL	KQMAvKKyLNSI
	QMAvKKyLNSILN	QMAvKKyLNSIL	QMAvKKyLNSI
10	MAvKKyLNSILN	MAvKKyLNSIL	MAvKKyLNSI
	AvKKyLNSILN	AvKKyLNSIL	AvKKyLNSI

15 **[0019]** Weiter können 1 bis m Aminosäuren unabhängig voneinander gegen ihre jeweilige D-Aminosäure oder gegen andere L- oder D-Aminosäuren ausgetauscht sein, wobei m die oben angegebene Bedeutung hat. Sämtliche Aminosäuren (X)<sub>m</sub> können auch gegen ihre jeweilige D-Aminosäure ausgetauscht sein. Als Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des vasoaktiven intestinalen Peptides können auch retrosynthetische Aminosäuresequenzen ausgewählt sein. Bei diesen retrosynthetischen Aminosäuresequenzen können 1 bis m Aminosäuren gegen die jeweilige D-Aminosäure ausgetauscht sein.

20 **[0020]** Ferner seien im folgenden weitere Beispiele für VIP-Analoga aufgeführt:

25 FSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
ISDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
LSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HFDVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
30 HHDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HIDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HLDVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
35 HMDVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HQDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
40 HTDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN

45

50

55



5 HVDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HWDVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HYDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
10 HSEAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSFAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSHAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSIAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSLAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
15 HSMVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSWVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSDVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSDGVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
20 HSDMVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSDQVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSDSVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
30 HSDWVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSDYVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSDAFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
35 HSDAIFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSDALFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSDAMFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
40 HSDATFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSDAWFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSDAYFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
45 HSDAVKTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSDAVFVDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSDAVFWDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
50 HSDAVFTDNW TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSDAVFTDNY TRRRKQMAVK KYLNSILN  
HSDAVFTDNY TRWRKQMAVK KYLNSILN  
55



5 HSDAVFTDNY TRLRFQMAVK KYLSILN  
HSDAVFTDNY TRLRLQMAVK KYLSILN  
HSDAVFTDNY TRLRMQMAVK KYLSILN  
HSDAVFTDNY TRLRRQMAVK KYLSILN  
10 HSDAVFTDNY TRLRKAMAVK KYLSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKFMVK KYLSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKIMVK KYLSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKKMAVK KYLSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKLMVK KYLSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKMMVK KYLSILN  
20 HSDAVFTDNY TRLRKRMVK KYLSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKVMVK KYLSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKWMVK KYLSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKYMAVK KYLSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKQFAVK KYLSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKQIAVK KYLSILN  
30 HSDAVFTDNY TRLRKQKAVK KYLSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKQLAVK KYLSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKQQAVK KYLSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKQRAVK KYLSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKQWAVK KYLSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKQMFVK KYLSILN  
40 HSDAVFTDNY TRLRKQMIVK KYLSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKQMKVK KYLSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKQMLVK KYLSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKQMMVK KYLSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKQMVK KYLSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKQMRVK KYLSILN  
50 HSDAVFTDNY TRLRKQMVVK KYLSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKQMWVK KYLSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKQMYVK KYLSILN  
55



5 HSDAVFTDNY TRLRKQMAAK KYLNSILN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAIK KYLNSILN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMALK KYLNSILN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVR KYLNSILN  
 10 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK RYLNSILN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK WYLNSILN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KFLNSILN  
 15 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KWLNSILN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLASILN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLFSILN  
 20 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLISILN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLMSILN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLSSILN  
 25 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLVSILN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLWSILN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNNILN  
 30 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNRILN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNWILN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNYILN  
 35 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSLLN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSSLN  
 40 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSWLN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSYLN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSIFN  
 45 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSIIN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSIWN  
 50 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILW

**[0021]** Weiter können VIP-Analoga verwendet werden, die durch die folgende Formel beschrieben werden:

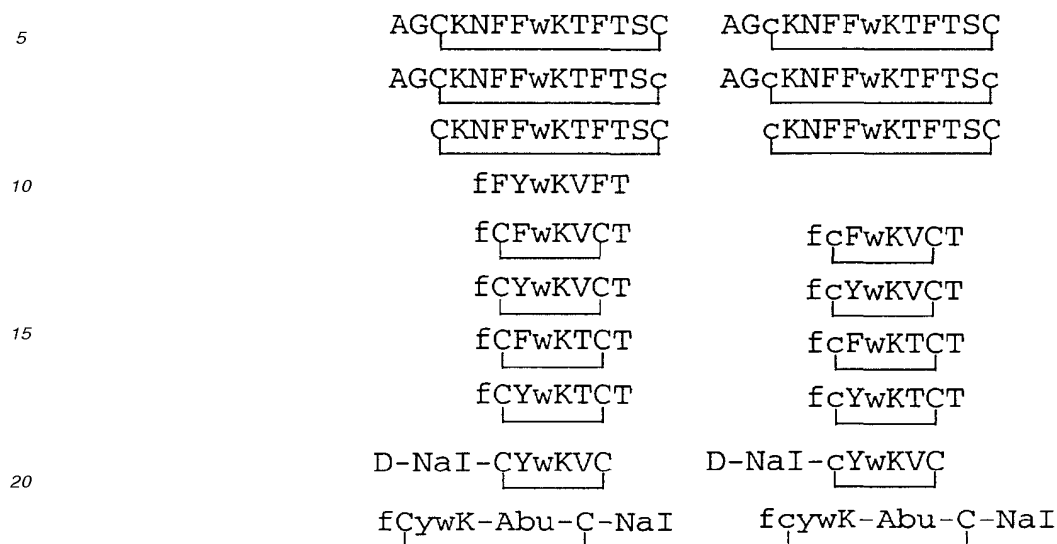
55 
$$\text{HSDAVFTX}^1\text{X}^2\text{Y X}^3\text{RLRKQMAVK KYLNSILN,}$$

worin X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup> jede beliebige Aminosäure darstellen können.

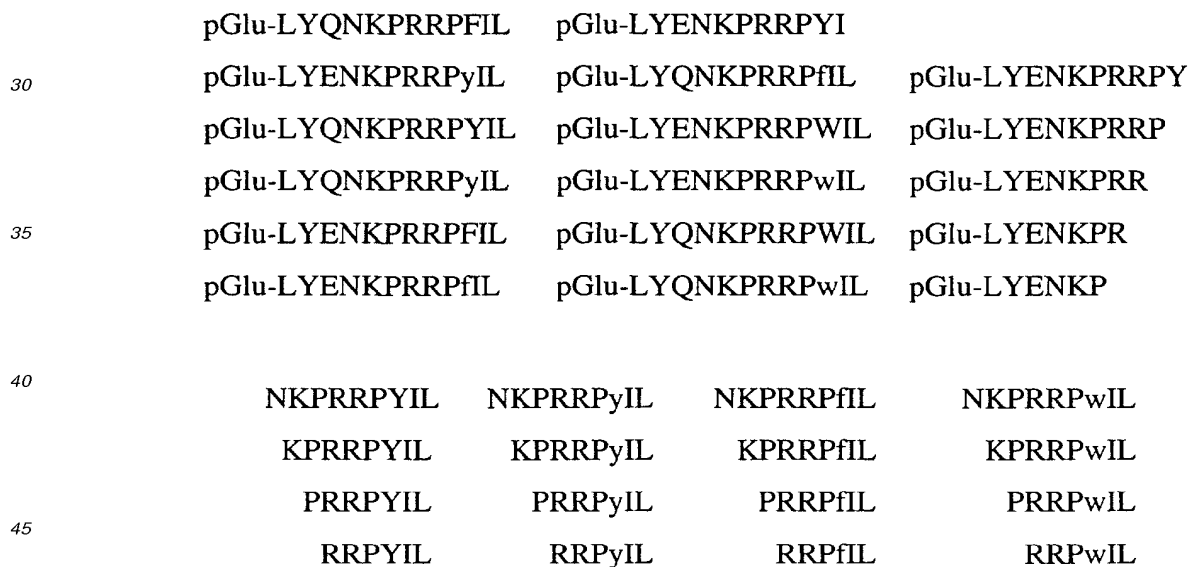
**[0022]** Als Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des Somatostatins können folgende Sequenzen aus-



gewählt sein:



**[0023]** Als Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des Neurotensins können folgende Sequenzen ausgewählt sein:



**[0024]** Die Terbiumkomplexe emittieren nach Einstrahlung von nicht sichtbarem Licht der Wellenlänge 250 bis 450 nm eine langlebige Fluoreszenz im Millisekundenbereich, welche Wellenlängen im Bereich von 480 bis 600 nm aufweist. In diesem Wellenlängenbereich ist das menschliche Auge am empfindlichsten. Die langlebige Fluoreszenz der erfindungsgemäßen Verbindungen überdauert die bei der endoskopischen Untersuchung auftretende Autofluoreszenz des Gewebes. Die endoskopische Diagnostik von oberflächlichen Tumoren wird durch die erfindungsgemäßen Verbindungen wesentlich erleichtert. Ähnliche Vorteile ergeben sich durch die Möglichkeit der topischen Applikation (z.B. durch Versprühen).

**[0025]** Eine Anreicherung im krankhaften Gewebe wird auch durch i.v.-Applikation erreicht. Werden die erfindungsgemäßen Substanzen während einer Operation interstitiell appliziert, reichern sie sich in den sogenannten "Wächter-



Lymphknoten" an. Der Chirurg kann dadurch diesen Lymphknoten durch seine Fluoreszenz besser erkennen und entsprechende therapierelevante Entscheidungen treffen.

**[0026]** Die erfindungsgemäßen Substanzen sind daher besonders geeignet zur In-vivo-Diagnostik von Tumoren, anderen erkrankten Gewebereichen oder Adenomen mittels optischer Detektionsverfahren, oder zur In-vivo-Fluoreszenzdiagnostik von Tumoren, Tumorzellen und/oder entzündlichen Geweben mittels endoskopischer Verfahren im Gastrointestinaltrakt, Oesophagus, Bronchialtrakt, der Blase oder der Zervix.

**[0027]** Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur endoskopischen In-vivo-Fluoreszenzdiagnostik unter Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen, wobei dem Patienten die Verbindungen topisch durch Versprühen im Gastrointestinaltrakt, Oesophagus, der Blase, oder durch Inhalation den Bronchien zugeführt werden. Im Falle des Versprühens im Gastrointestinaltrakt, im Oesophagus und der Blase wird der nicht gebundene, überschüssige Anteil der Verbindung anschließend durch Waschen entfernt. Schließlich wird die endoskopische Untersuchung durch örtliche Anregung mit einer aus dem Spektralbereich von 250 bis 450 nm ausgewählten Anregungswellenlänge und durch ortsabhängige Detektion der spezifischen, von der Verbindung emittierten Fluoreszenzstrahlung durchgeführt.

**[0028]** Die Synthese der Verbindungen erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Verfahren. Detaillierte Synthesevorschriften befinden sich in den nachfolgenden Beispielen. Eine besonders vorteilhafte Möglichkeit der Synthese der Konjugate ergibt sich durch den Einbau einer Essigsäureeinheit an den Aromaten des Metallkomplexes. Diese Carbonsäure, die sich außerhalb des Metallkomplexes befindet, ist besonders gut aktivierbar, wobei die Stabilität des Komplexes durch die Aktivierung nicht beeinflusst wird. Dadurch kann der Metallkomplex unter besonders milden Reaktionsbedingungen an ein Peptid gekoppelt werden. Der Vorteil nur einer aktivierbaren Gruppe, wie z.B. einer Carboxylgruppe, oder einer bereits aktivierten Gruppe, wie z.B. einem Isothiocyanat, einer Halogenalkylgruppe oder einer Halogenacetylgruppe, besteht darin, daß eine chemisch einheitliche Kopplung erfolgen kann. Die Halogenacetylgruppe hat den besonderen Vorteil, daß eine chemisch einheitliche Kopplung an die Mercaptogruppe des Cysteins oder Homocysteins erfolgt. Diese Kopplung kann in Lösung an das ungebundene und von Schutzgruppen befreite Peptid erfolgen. Durch die aktivierten Gruppen ist eine Kopplung an Peptide möglich, ohne daß Nebenreaktionen auftreten. Bei dem neuen Herstellungsverfahren wird demnach zunächst ein Metallkomplex hergestellt, welcher anschließend durch Aminolyse des entsprechenden Aktivesters an ein Peptid gekoppelt wird.

**[0029]** Gegenstand der Erfindung ist auch ein optisches Diagnostikum zur in-vivo-Diagnostik erkrankter Gewebereiche, welches mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung zusammen mit den üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen sowie Verdünnungsmitteln enthält. Derartige galenische Zubereitungen werden vorteilhafterweise durch Sterilfiltration der entsprechenden Lösungen hergestellt.

**[0030]** Erfindungsgemäße Verbindungen, die paramagnetische Metallatome enthalten, sind darüber hinaus für die Magnetresonanz-Bildgebung und — Spektroskopie geeignet.

**[0031]** Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

### Beispiel 1

**[0032]** N-Terminal verknüpftes Peptid-Konjugat mit dem Terbiumkomplex des Dinatriumsalzes von N,N-Bis-{2-[N', N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-3-[(4-carboxymethoxy)-phenyl]-alanin

a) N,N-Bis-{2-[N', N'-bis-(benzyloxycarbonyl-methyl)-amino]-ethyl}-L-3-[(4-benzyloxycarbonylmethoxy)-phenyl]-alaninbenzylester

**[0033]** 1,9 g (2 mmol) N,N-Bis-{2-[N', N'-bis-(benzyloxycarbonyl-methyl)-amino]-ethyl}-L-tyrosinbenzylester (WO 96/26180, Beispiel 1a) werden in 10 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid gelöst und bei 0°C unter Argon mit 53 mg (2,2 mmol) Natriumhydriddispersion (60 % in Mineralöl) versetzt. Man läßt den Ansatz 15 Minuten rühren, gibt dann 0,5 g (2,3 mmol) Bromessigsäurebenzylester zu, läßt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen und rührt weitere sechs Stunden. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz in Toluol aufgenommen und mehrmals gegen wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der ölige Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, die produkthaltigen Fraktionen werden vereint und eingedampft. Ausbeute: 2,0 g (91 % d. Th.) farbloses Öl.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

ber.	C 71,09	H 6,15	N 3,83	O 18,94
gef.	C 71,01	H 6,28	N 3,67	



b) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-3-[(4-carboxymethoxy)-phenyl]-alanin

**[0034]** Eine Lösung von 1,9 g (1,7 mmol) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(benzyloxycarbonylmethyl)-amino]-ethyl}-L-3-[(4-benzyloxycarbonylmethoxy)-phenyl]-alaninbenzylester (Beispiel 1a) in 15 ml Methanol wird mit 0,2 g Palladium auf Aktivkohle (10 % Pd) versetzt und unter Wasserstoffatmosphäre über Nacht kräftig gerührt. Anschließend wird filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 0,9 g (95 % d. Th.) farbloses Öl.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

ber.	C 49,55	H 5,60	N 7,54	O 37,31
gef.	C 49,37	H 5,72	N 7,40	

c) Terbiumkomplex des Dinatriumsalzes von N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-3-[(4-carboxymethoxy)-phenyl]-alanin

**[0035]** 0,8 g (1,4 mmol) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-3-[(4-carboxymethoxy)-phenyl]-alanin (Beispiel 1b) werden zusammen mit 0,7 g (1,4 mmol) Terbiumcarbonat in 10 ml Wasser vier Stunden bei 50°C gerührt. Anschließend wird filtriert, eingedampft und an Kieselgel RP-18 chromatographisch (Wasser/Acetonitril) gereinigt.

Ausbeute: 1,0 g (94 % der Theorie) farbloser Feststoff.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

ber.	C 36,48	H 3,46	N 5,55	Na 6,07	Tb 20,98	O 27,46
gef.	C 36,24	H 3,55	N 5,39	Na 5,93	Tb 20,84	

d) N-Terminal verknüpftes Peptid-Konjugat mit dem Terbiumkomplex des Dinatriumsalzes von N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-3-[(4-carboxymethoxy)-phenyl]-alanin

**[0036]** 0,3 g (0,4 mmol) Terbiumkomplex des Dinatriumsalzes von N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-3-[(4-carboxymethoxy)-phenyl]-alanin (Beispiel 1c) werden in 2 ml Dimethylsulfoxid gelöst und bei 60°C mit 50 mg (0,45 mmol) N-Hydroxysuccinimid und 93 mg (0,45 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt. Nach einer Stunde kühlt man auf Raumtemperatur ab und setzt mit 35 mg (0,03 mmol) dPhe-cyclo-[Cys-Phe-dTrp-Z-Lys-Thr-Cys]-Thr-OH um. Nach 4 Stunden fällt man das Produkt mit Ether, saugt die Fällung ab und wäscht den Feststoff mehrmals mit Ether. Das Zwischenprodukt wird in Wasser/Methanol aufgenommen und an Palladium auf Aktivkohle hydriert. Nach drei Stunden bei Raumtemperatur wird filtriert und das Filtrat gefriergetrocknet. Das Terbiumkomplex-Peptid-Konjugat kann zur Reinigung dialysiert werden oder per HPLC chromatographiert werden.

Ausbeute: 36 mg (68 % der Theorie).

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

ber.	C 48,79	H 5,00	N 10,27	Na 2,59	Tb 8,97	S 3,62	O 20,76
gef.	C 48,62	H 4,88	N 9,98	Na 2,31	Tb 8,82	S 3,50	

## Beispiel 2

**[0037]** Europiumkomplex des Dinatriumsalzes der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4-(4-carboxymethoxybenzyl)-undecandisäure

a) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-tert.-butoxycarbonylmethoxybenzyl)-undecandisäure-di-tert.-butylester

**[0038]** 1,56 g (2 mmol) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(tert.-butoxycarbonyl-methyl)-amino]-ethyl}-L-tyrosintert.-butylester (DOS 3710730) werden in 8 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid gelöst und bei 0°C unter Argon mit 53 mg (2,2 mmol) Natriumhydriddispersion (60 % in Mineralöl) versetzt. Man läßt den Ansatz 20 Minuten rühren, gibt dann 0,45 g (2,3 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester zu, läßt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen und rührt weitere fünf Stunden. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz in Toluol aufgenommen und mehrmals gegen wässrige Natri-



umhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der ölige Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, die produkthaltigen Fraktionen werden vereint und eingedampft.

Ausbeute: 1,6 g (89 % d. Th.) farbloses Öl.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

ber.	C 63,13	H 8,91	N 4,70	O 23,26
gef.	C 62,94	H 9,03	N 4,58	

b) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4-(4-carboxymethoxybenzyl)-undecandisäure

**[0039]** 1,5 g (1,7 mmol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-4-(4-tert.-butoxycarbonylmethoxybenzyl)-undecandisäure-di-tert.-butylester (Beispiel 2a) werden in 0,8 ml (11 mmol) Trifluoressigsäure gelöst und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung verdünnt man mit Wasser und dampft zur Trockne ein. Dieser Vorgang wird mehrmals wiederholt. Anschließend wird eine wäßrige Lösung des Produktes über eine Anionenaustauschersäule gereinigt und die produkthaltigen Fraktionen eingedampft.

Ausbeute: 0,8 g (83 % d. Th.) farbloses Öl.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

ber.	C 49,55	H 5,60	N 7,54	O 37,31
gef.	C 49,39	H 5,72	N 7,63	

c) Europiumkomplex des Dinatriumsalzes der 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4-(4-carboxymethoxybenzyl)-undecandisäure

**[0040]** 0,7 g (1,2 mmol) 3,6,9-Triaza-3,6,9-tris-(carboxymethyl)-4-(4-carboxymethoxybenzyl)-undecandisäure (Beispiel 2b) werden in 5 ml Wasser gelöst und mit 290 mg (0,6 mmol) Europiumcarbonat versetzt. Man addiert 0,5 ml Essigsäure und refluxiert über Nacht. Nach beendeter Komplexbildung reinigt man das Rohprodukt über eine Ionenaustauschersäule und lyophilisiert die produkthaltigen Fraktionen.

Ausbeute: 0,8 g (94 % der Theorie) farbloses Lyophilisat.

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):

ber.	C 39,10	H 4,00	N 5,95	Eu 21,51	O 29,44
gef.	C 38,98	H 4,13	N 5,76	Eu 21,43	

**[0041]** Die Umsetzung von Beispiel 2c zum Europiumkomplex-Peptid-Konjugat erfolgt analog zu Beispiel 1d.

### Beispiel 3

**[0042]** Terbiumkomplex des Dinatriumsalzes von N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-N'-(2-carboxynaphthylcarbonyl)-L-lysin

a) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(tert.-butoxycarbonylmethyl)-amino]-ethyl}-N'-(benzyloxycarbonyl)-L-lysin-tert.-butylester

**[0043]** 1,2 g (3,3 mmol) H-Lys(Z)-OtBu<sup>+</sup>HCl (Bachem) und 2,6 g (7,3 mmol) N,N-Bis-[(tert.-butoxycarbonyl)-methyl]-2-bromomethylamin (M. Williams und H. Rapoport, J. Org. Chem. 58, 1151 (1993)) werden in 15 ml Acetonitril vorgelegt und mit 3 ml 2 n Phosphatpufferlösung (pH 8,0) versetzt. Der Ansatz wird bei Raumtemperatur 20 Stunden kräftig gerührt, wobei die wäßrige Phosphatpufferphase nach 2 und 8 Stunden gegen frische Pufferlösung ausgetauscht wird. Dann wird die organische Phase im Vakuum eingedampft und der Rückstand an Kieselgel mit Hexan/Essigsäureethylester/Triethylamin chromatographiert. Die produkthaltigen Fraktionen werden im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 2,5 g (86 % d. Th.) farbloses Öl.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

ber.	C 62,85	H 8,94	N 6,37	O 21,84
------	---------	--------	--------	---------



(fortgesetzt)

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):				
gef.	C 62,69	H 9,02	N 6,44	

b) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(tert.-butyloxycarbonylmethyl)-amino]-ethyl}-L-lysin-tert.-butylester

**[0044]** 2,3 g (2,6 mmol) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(tert.-butyloxycarbonylmethyl)-amino]-ethyl}-N'-(benzyloxycarbonyl)-L-lysin-tert.-butylester (Beispiel 3a) werden in 20 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 0,1 g Palladium auf Aktivkohle (10% Palladium) bis zur beendeten Wasserstoffaufnahme hydriert. Anschließend wurde filtriert und das Filtrat vollständig eingedampft.

Ausbeute: 1,9 g (98 % d. Th.) farbloses Öl.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):				
ber.	C 61,26	H 9,74	N 7,52	O 21,48
gef.	C 61,12	H 9,65	N 7,39	

c) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(tert.-butyloxycarbonylmethyl)-amino]-ethyl}-N'-(2-carboxynaphthylcarbonyl)-L-lysin-tert.-butylester

**[0045]** 1,52 g (2 mmol) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(tert.-butyloxycarbonylmethyl)-amino]-ethyl}-L-lysin-tert.-butylester (Beispiel 3b) werden in 15 ml Dioxan gelöst, mit 0,56 ml (4 mmol) Triethylamin und 420 mg (2 mmol) Naphthalsäureanhydrid versetzt. Man rührt 20 Stunden bei Raumtemperatur, dampft zur Trockne ein und extrahiert den Rückstand mehrmals mit tert.-Butylmethylether. Der Extrakt wird eingengt und das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert. Ausbeute: 1,4 g (74 % d. Th.)

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):				
ber.	C 63,67	H 8,34	N 5,94	O 22,05
gef.	C 63,49	H 8,26	N 6,08	

d) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-N'-(2-carboxynaphthylcarbonyl)-L-lysin

**[0046]** 1,3 g (1,4 mmol) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(tert.-butyloxycarbonylmethyl)-amino]-ethyl}-N'-(2-carboxynaphthylcarbonyl)-L-lysin-tert.-butylester (Beispiel 3c) werden in 0,7 ml (9 mmol) Trifluoressigsäure gelöst und 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung verdünnt man mit Wasser und dampft zur Trockne ein. Dieser Vorgang wird mehrmals wiederholt. Anschließend wird eine wäßrige Lösung des Produktes über eine Anionenaustauschersäule gereinigt und die produkthaltigen Fraktionen eingedampft.

Ausbeute: 0,75 g (81 % d. Th.) farbloser Feststoff.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):				
ber.	C 54,38	H 5,78	N 8,45	O 31,39
gef.	C 54,21	H 5,86	N 8,61	

e) Terbiumkomplex des Dinatriumsalzes von N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-N'-(2-carboxynaphthylcarbonyl)-L-lysin

**[0047]** 0,6 g (0,9 mmol) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-N'-(2-carboxynaphthylcarbonyl)-L-lysin (Beispiel 3d) werden zusammen mit 225 mg (0,45 mmol) Terbiumcarbonat in 5 ml Wasser fünf Stunden bei 45°C gerührt. Anschließend wird filtriert, eingedampft und an Kieselgel RP-18 chromatographisch (Wasser/Acetonitril) gereinigt.

Ausbeute: 690 mg (89 % der Theorie) farbloser Feststoff.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):					
ber.	C 41,78	H 3,86	N 6,50	Na 5,33	Tb 18,43
					O 24,11



(fortgesetzt)

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):					
gef.	C 41,59	H 3,97	N 6,34	Na 5,50	Tb 18,26

**[0048]** Die Verknüpfung mit einem erfindungsgemäßen Peptid erfolgt analog zu Beispiel 1d.

**Beispiel 4**

**[0049]** N-Terminal verknüpftes Peptid-Konjugat mit dem Gadoliniumkomplex des Dinatriumsalzes von N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-3-[(4-thiocarbonylamino)-phenyl]-alanin

a) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-3-[(4-isothiocyanato)-phenyl]-alanin

**[0050]** 155 mg (0,31 mmol) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-3-(4-aminophenyl)-alanin (JOC 58, 1151, 1993) werden in 5 ml Methanol gelöst und mit einer 0,2 normalen Lösung von Thiophosgen in Chloroform (1,7 ml, 0,34 mmol) versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung zur Trockne eingedampft, in Methanol aufgenommen und mit Aceton gefällt. Der Feststoff wird mit Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0,16 g (95 % d. Th.) schwachgelber Feststoff.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):					
ber.	C 48,88	H 5,22	N 10,36	S 5,93	O 31,39
gef.	C 48,65	H 5,34	N 10,23	S 5,76	

b) Gadoliniumkomplex des Dinatriumsalzes von N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-3-[(4-isothiocyanato)-phenyl]-alanin

**[0051]** 100 mg (0,18 mmol) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-3-[(4-isothiocyanato)-phenyl]-alanin (Beispiel 4a) werden in 3 ml Methanol gelöst und mit 66 mg (0,18 mmol) Gadoliniumchlorid in 3 ml Methanol versetzt. Nach 30 Minuten neutralisiert man mit 0,1 normaler NaOH in Methanol, rührt weitere 30 Minuten und dampft anschließend zur Trockne ein. Der Rückstand wird in Methanol aufgenommen und mit Aceton gefällt. Die Fällung wird mit Aceton gewaschen, in Wasser aufgenommen, filtriert und lyophilisiert.

Ausbeute: 0,12 g (90 % d. Th.) farbloser Feststoff.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):						
ber.	C 35,77	H 3,14	N 7,58	S 4,34	Gd 21,29	Na 6,22 O 21,66
gef.	C 35,59	H 2,96	N 7,45	S 4,19	Gd 21,11	Na 5,96

c) N-Terminal verknüpftes Peptid-Konjugat mit dem Gadoliniumkomplex des Dinatriumsalzes von N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-3-[(4-thiocarbonylamino)-phenyl]-alanin

**[0052]** 74 mg (0,1 mmol) Gadoliniumkomplex des Dinatriumsalzes von N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-3-[(4-isothiocyanato)-phenyl]-alanin (Beispiel 4b) werden in 1 ml Dimethylsulfoxid gelöst und bei 50°C mit 12 mg (0,01 mmol) dPhe-cyclo-[Cys-Phe-dTrp-Z-Lys-Thr-Cys]-Thr-OH umgesetzt. Nach drei Stunden fällt man das Produkt mit Ether, saugt die Fällung ab und wäscht den Feststoff mehrmals mit Ether. Das Zwischenprodukt wird in Wasser/Methanol aufgenommen und an Palladium auf Aktivkohle hydriert. Nach drei Stunden bei Raumtemperatur wird filtriert und das Filtrat gefriergetrocknet. Das Gadoliniumkomplex-Peptid-Konjugat kann zur Reinigung dialysiert werden oder per HPLC chromatographiert werden.

Ausbeute: 15 mg (85 % der Theorie).

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):						
ber.	C 48,13	H 4,95	N 11,07	Na 2,59	Gd 8,87	S 5,43 O 18,96
gef.:	C 48,01	H 4,79	N 10,86	Na 2,43	Gd 8,74	S 5,30



## Beispiel 5

**[0053]** N-Terminal verknüpftes Peptid-Konjugat mit dem Bismuthkomplex des Dinatriumsalzes von N,N-Bis-{2-[N', N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-glycin-4-(thiocarbonylamino)-benzylamid

a) N,N-Bis-{2-[N', N'-bis-(tert.-butyloxycarbonylmethyl)-amino]-ethyl}-L-glycin-4-nitrobenzylamid

**[0054]** 0,98 g (1,6 mmol) N,N-Bis-{2-[N', N'-bis-(tert.-butyloxycarbonylmethyl)-amino]-ethyl}-L-glycin (US 5514810) werden in 3 ml N,N-Dimethylformamid gelöst und 200 mg (1,74 mmol) N-Hydroxysuccinimid zugegeben. Man kühlt auf 0°C ab und addiert 360 mg (1,74 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid. Es wird eine Stunde bei 0°C und vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man kühlt auf 0°C ab und tropft innerhalb von 10 Minuten eine Lösung aus 300 mg (1,74 mmol) 4-Nitrobenzylamin in 2 ml N,N-Dimethylformamid zu. Man rührt eine Stunde bei 0°C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur. Es wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 20 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Man filtriert vom ausgefallenen Harnstoff ab und wäscht das Filtrat mit 20 ml 5-proz. wäßriger Sodalösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Zur Reinigung wird an Kieselgel chromatographiert. Ausbeute: 0,95 g (79 % d. Th.)

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):				
ber.	C 59,10	H 8,18	N 9,31	O 23,41
gef.	C 58,96	H 8,27	N 9,19	

b) N,N-Bis-{2-[N', N'-bis-(tert.-butyloxycarbonylmethyl)-amino]-ethyl}-L-glycin-4-aminobenzylamid

**[0055]** 0,8 g (1,1 mmol) N,N-Bis-{2-[N', N'-bis-(tert.-butyloxycarbonylmethyl)-amino]-ethyl}-L-glycin-4-nitrobenzylamid (Beispiel 5a) werden in 5 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 0,08 g Palladium auf Aktivkohle (10% Palladium) bis zur beendeten Wasserstoffaufnahme hydriert. Anschließend wurde filtriert und das Filtrat vollständig eingedampft. Ausbeute: 0,75 g (95 % d. Th.) gelbliches Öl.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):				
ber.	C 61,56	H 8,80	N 9,70	O 19,95
gef.	C 61,39	H 8,91	N 9,54	

c) N,N-Bis-{2-[N', N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-glycin-4-aminobenzylamid

**[0056]** 0,7 g (0,97 mmol) N,N-Bis-{2-[N', N'-bis-(tert.-butyloxycarbonylmethyl)-amino]-ethyl}-L-glycin-4-aminobenzylamid (Beispiel 5b) werden in 0,35 ml (5 mmol) Trifluoressigsäure gelöst und 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung verdünnt man mit Wasser und dampft zur Trockne ein. Dieser Vorgang wird mehrmals wiederholt. Anschließend wird eine wäßrige Lösung des Produktes über eine Anionenaustauschersäule gereinigt und die produkt-haltigen Fraktionen eingedampft. Ausbeute: 0,4 g (83 % d. Th.) farbloser Feststoff.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):				
ber.	C 50,70	H 6,28	N 14,08	O 28,94
gef.	C 50,58	H 6,34	N 13,89	

d) N,N-Bis-{2-[N', N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-glycin-4-(isothiocyanato)-benzylamid

**[0057]** 310 mg (0,61 mmol) N,N-Bis-{2-[N', N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-glycin-4-aminobenzylamid (Beispiel 5c) werden in 10 ml Methanol gelöst und mit einer 0,2 normalen Lösung von Thiophosgen in Chloroform (3,4 ml, 0,68 mmol) versetzt und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung zur Trockne eingedampft, in Methanol aufgenommen und mit Aceton gefällt. Der Feststoff wird mit Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 0,28 g (85 % d. Th.) schwachgelber Feststoff.



Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):						
ber.	C 48,97	H 5,42	N 12,98	S 5,94	O 26,69	
gef.	C 48,76	H 5,55	N 13,06	S 5,81		

e) Bismuthkomplex des Dinatriumsalzes von N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-glycin-4-(isothiocyanato)-benzylamid

**[0058]** 200 mg (0,37 mmol) N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-glycin-4-(isothiocyanato)-benzylamid (Beispiel 5d) werden in 8 ml Methanol gelöst und mit 117 mg (0,37 mmol) Bismuthchlorid in 8 ml Methanol versetzt. Nach 45 Minuten neutralisiert man mit 0,1 normaler NaOH in Methanol, rührt 20 Minuten und dampft anschließend zur Trockne ein. Der Rückstand wird in Methanol aufgenommen und mit Aceton gefällt. Die Fällung wird mit Aceton gewaschen, in Wasser aufgenommen, filtriert und lyophilisiert.

Ausbeute: 0,26 g (91,5 % d. Th.) farbloser Feststoff.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):							
ber.	C 34,43	H 3,28	N 9,12	S 4,18	Bi 27,23	Na 3,00	O 18,76
gef.	C 34,31	H 3,19	N 8,98	S 4,10	Bi 27,07	Na 2,76	

f) N-Terminal verknüpftes Peptid-Konjugat mit dem Bismuthkomplex des Dinatriumsalzes von N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-glycin-4-(thiocarbonylamino)-benzylamid

**[0059]** 77 mg (0,1 mmol) Bismuthkomplex des Dinatriumsalzes von N,N-Bis-{2-[N',N'-bis-(carboxymethyl)-amino]-ethyl}-L-glycin-4-(isothiocyanato)-benzylamid (Beispiel 5e) werden in 1 ml Dimethylsulfoxid gelöst und bei 45°C mit 12 mg (0,01 mmol) dPhe-cyclo-[Cys-Phe-dTrp-Z-Lys-Thr-Cys]-Thr-OH umgesetzt. Nach vier Stunden fällt man das Produkt mit Ether, saugt die Fällung ab und wäscht den Feststoff mehrmals mit Ether. Das Zwischenprodukt wird in Wasser/Methanol aufgenommen und an Palladium auf Aktivkohle hydriert. Nach fünf Stunden bei Raumtemperatur wird filtriert und das Filtrat gefriergetrocknet. Das Gadoliniumkomplex-Peptid-Konjugat kann zur Reinigung dialysiert werden oder per HPLC chromatographiert werden.

Ausbeute: 14 mg (78 % der Theorie).

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):							
ber.	C 47,36	H 4,98	N 11,67	Na 1,28	Bi 11,61	S 5,34	O 17,77
gef.	C 47,22	H 5,07	N 11,73	Na 0,99	Bi 11,40	S 5,22	

## Beispiel 6

**[0060]** N-Terminal verknüpftes Peptid-Konjugat mit dem Europiumkomplex des Natriumsalzes von 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(carboxymethoxy)-phenyl]-essigsäure-4,7,10-triessigsäure

a) 4-[O-(Ethoxycarbonylmethyl)-hydroxy]-phenylessigsäuremethylester

**[0061]** Zu 22,2 g (133 mmol) 4-Hydroxyphenylessigsäuremethylester in 150 ml Aceton addiert man 23,5 g (170 mmol) Kaliumcarbonat und versetzt unter Rückfluß mit 26,8 g (160 mmol) Bromessigsäureethylester. Nach einer Stunde gibt man 5,9 g (42,5 mmol) Kaliumcarbonat und 5,5 g (33 mmol) 4-Hydroxyphenylessigsäuremethylester zu und rührt anschließend weitere zwei Stunden am Rückfluß. Man filtriert den Feststoff ab, dampft das Lösemittel ab und destilliert den Rückstand im Vakuum.

Ausbeute: 29,5 g (88 % d. Th.) farbloses Öl.

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):			
ber.	C 61,90	H 6,39	O 31,71
gef.	C 61,73	H 6,47	



b) 4-[O-(Ethoxycarbonylmethyl)-hydroxy]-phenyl-2-brom-essigsäuremethylester

**[0062]** 14,0 g (55 mmol) 4-[O-(Ethoxycarbonylmethyl)-hydroxy]-phenylessigsäuremethylester (Beispiel 6a) werden in 70 ml Tetrachlorkohlenstoff vorgelegt, mit 9,9 g (55 mmol) N-Bromsuccinimid und 100 mg (0,2 mmol) Benzoylperoxid versetzt. Nach fünfstündigem Kochen unter Rückfluß wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt, zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Eindampfen erhält man das Produkt als schwachgelbes Öl.  
Ausbeute: 18,1 g (99 % d. Th.)

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

ber.	C 47,15	H 4,57	Br 24,13	O 24,16
gef.	C 47,03	H 4,68	Br 23,96	

c) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(ethoxycarbonylmethoxy)-phenyl]-essigsäuremethylester

**[0063]** 17,6 g (53 mmol) 4-[O-(Ethoxycarbonylmethyl)-hydroxy]-phenyl-2-bromessigsäuremethylester (Beispiel 6b) werden in 120 ml Chloroform gelöst und unter Eiskühlung mit 27,4 g (159 mmol) Cyclen versetzt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur, wäscht viermal mit Wasser, trocknet die organische Phase, filtriert und dampft zur Trockne ein.  
Ausbeute: 21,6 g (96 % d. Th.)

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

ber.	C 59,70	H 8,11	N 13,26	O 18,93
gef.	C 59,58	H 8,05	N 13,39	

d) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(ethoxycarbonylmethoxy)-phenyl]-essigsäuremethylester-4,7,10-triessigsäure-tert.-butylester

**[0064]** 21,0 g (50 mmol) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(ethoxycarbonylmethoxy)-phenyl]-essigsäuremethylester (Beispiel 6c) werden in 160 ml Acetonitril gelöst. Man gibt 18,2 g (170 mmol) Natriumcarbonat hinzu und addiert tropfenweise 33,5 g (170 mmol) Bromessigsäure-tert.-butylester. Nach drei Stunden Rühren bei 60°C saugt man ab, engt die Lösung ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel.  
Ausbeute: 23,9 g (62 % d. Th.)

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

ber.	C 61,24	H 8,43	N 7,32	O 23,01
gef.	C 61,14	H 8,50	N 7,18	

e) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(ethoxycarbonylmethoxy)-phenyl]-essigsäuremethylester-4,7,10-triessigsäure

**[0065]** 13,8 g (18 mmol) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(ethoxycarbonylmethoxy)-phenyl]-essigsäuremethylester-4,7,10-triessigsäure-tert.-butylester (Beispiel 6d) werden in 80 ml Anisol mit 200 ml Trifluoressigsäure umgesetzt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur und zwei Stunden bei 60°C. Anschließend engt man ein und destilliert mehrmals mit Wasser nach.  
Ausbeute: 9,8 g (92 % d. Th.)

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):

ber.	C 54,72	H 6,12	N 9,45	O 29,70
gef.	C 54,83	H 6,07	N 9,36	

f) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(carboxymethoxy)-phenyl]-essigsäure-4,7,10-triessigsäure, Pentakaliumsalz

**[0066]** 9,5 g (16 mmol) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(ethoxycarbonylmethoxy)-phenyl]-essigsäuremethylester-4,7,10-triessigsäure (Beispiel 6e) werden in 30 ml Methanol gelöst, mit 4,5 g Kaliumhydroxid in 30 ml Wasser



gelöst versetzt und vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend kocht man drei Stunden am Rückfluß. Man zieht das Methanol ab und setzt das Rohprodukt in die nächste Stufe ohne weiteren Reinigungsschritt ein. Rohausbeute: 11,8 g (99 % d. Th.)

- 5 g) Europiumkomplex des Natriumsalzes von 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(carboxymethoxy)-phenyl]-essigsäure-4,7,10-triessigsäure

**[0067]** 10,4 g (14 mmol) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(carboxymethoxy)-phenyl]-essigsäure-4,7,10-triessigsäure, Pentakaliumsalz (Beispiel 6f) werden in 40 ml Wasser gelöst und mit 3,4 g (7 mmol) Europiumcarbonat versetzt. Man addiert 5,7 ml Essigsäure und refluxiert über Nacht. Nach beendeter Komplexierung neutralisiert man mit zweinormaler Natronlauge, reinigt das Rohprodukt über eine Ionenaustauschersäule und lyophilisiert die produkthaltigen Fraktionen. Ausbeute: 9,8 g (94 % der Theorie) farbloses Lyophilisat.

15

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):						
ber.	C 38,57	H 3,91	N 7,50	Na 6,15	Eu 20,33	O 23,55
gef.	C 38,43	H 4,02	N 7,28	Na 5,97	Eu 20,21	

- 20 h) N-Terminal verknüpftes Peptid-Konjugat mit dem Europiumkomplex des Natriumsalzes von 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(carboxymethoxy)-phenyl]-essigsäure-4,7,10-triessigsäure

**[0068]** 0,1 g (0,13 mmol) Europiumkomplex des Natriumsalzes von 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(carboxymethoxy)-phenyl]-essigsäure-4,7,10-triessigsäure (Beispiel 6g) werden in 1 ml Dimethylsulfoxid gelöst und bei 50°C mit 48 mg (0,15 mmol) O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TBTU) umgesetzt. Nach einer Stunde kühlt man auf Raumtemperatur ab und setzt mit 9,5 mg (5 µmol) Ala-Gly-cyclo-[Cys-Z-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Z-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys]-OH um. Nach 3 Stunden fällt man das Produkt mit Ether, saugt die Fällung ab und wäscht den Feststoff mehrmals mit Ether. Das Zwischenprodukt wird in Wasser/Methanol aufgenommen und an Palladium auf Aktivkohle hydriert. Nach drei Stunden bei Raumtemperatur wird filtriert und das Filtrat gefriergetrocknet. Das Europiumkomplex-Peptid-Konjugat kann zur Reinigung dialysiert werden oder per HPLC chromatographiert werden. Ausbeute: 10,6 mg (90 % der Theorie)

35

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):							
ber.	C 48,79	H 5,00	N 10,27	Na 2,59	Eu 8,97	S 3,62	O 20,76
gef.	C 48,62	H 4,88	N 9,98	Na 2,31	Eu 8,82	S 3,50	

### Beispiel 7

- 40 **[0069]** Cystein-verknüpftes Peptid-Konjugat mit dem Terbiumkomplex der 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(4-aza-6-thio-5-oxo-hexylaminocarbonylmethoxy)-phenyl]-essigsäure-4,7,10-triessigsäure

a) [3-[N-(tert.-Butoxycarbonyl)amino]propyl]-N'-(bromacetyl)-amid

**[0070]** 2,5 g (14,4 mmol) [3-[N-(tert.-Butoxycarbonyl)amino]propyl]amin werden in 15 ml Dioxan gelöst und nach Zugabe von 4,4 ml Triethylamin bei 0°C mit 3,2 g (16 mmol) Bromacetyl bromid versetzt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur und addiert anschließend weitere 320 mg Bromacetyl bromid. Nach zwei Stunden bei Raumtemperatur wird der Niederschlag abgesaugt, die Lösung eingeeengt und der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen. Man wäscht mit Wasser und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Ausbeute: 3,2 g (75 % d. Th.)

50

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):					
ber.	C 40,69	H 6,49	Br 27,07	N 9,49	O 16,26
gef.	C 40,50	H 6,37	Br 26,89	N 9,58	

55



b) [3-[N-(Bromacetyl)amino]propyl]amin, Hydrochlorid

**[0071]** 3,1 g (10,5 mmol) [3-[N-(tert.-Butoxycarbonyl)amino]propyl]-N'-(bromacetyl)-amid (Beispiel 7a) werden mit 50 mmol 1M Salzsäure in Essigsäureethylester für fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man saugt das Produkt ab und wäscht den Feststoff mit Essigsäureethylester nach.  
Ausbeute: 2,3 g (95 % d. Th.)

Analyse (bezogen auf lösungsmittelfreie Substanz):						
ber.	C 25,94	H 5,22	Cl 15,31	Br 34,51	N 12,10	O 6,91
gef.	C 25,76	H 5,41	Cl 15,55	Br 34,34	N 11,97	

c) Terbiumkomplex der 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(4-aza-6-brom-5-oxohexylaminocarbonylmethoxy)-phenyl]-essigsäure-4,7,10-triessigsäure

**[0072]** 1,5 g (1,95 mmol) Terbiumkomplex des Natriumsalzes von 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(carboxymethoxy)-phenyl]-essigsäure-4,7,10-triessigsäure (hergestellt in Analogie zu Beispiel 6g) werden in 10 ml Dimethylsulfoxid gelöst und bei 60°C mit 720 mg (2,25 mmol) O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU) umgesetzt. Nach einer Stunde kühlt man auf Raumtemperatur ab und versetzt mit 522 mg (2,25 mmol) [3-[N-(Bromacetyl)amino]propyl]amin, Hydrochlorid (Beispiel 7b) und 0,63 ml (4,5 mmol) Triethylamin. Nach sechs Stunden fällt man das Produkt mit Ether, saugt die Fällung ab und wäscht den Feststoff mehrmals mit Ether.  
Ausbeute: 1,3 g (75 % der Theorie)

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):						
ber.	C 39,25	H 4,54	Br 9,00	N 9,47	Tb 17,91	O 19,83
gef.	C 39,09	H 4,66	Br 8,83	N 9,54	Tb 17,68	

d) Cystein-verknüpftes Peptid-Konjugat mit dem Terbiumkomplex der 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(4-aza-6-thio-5-oxo-hexylaminocarbonylmethoxy)-phenyl]-essigsäure-4,7,10-triessigsäure

**[0073]** 0,33 mg (0,1 µmol) H-His-Ser-Asp-Ala-Val-Phe-Tyr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Glu-Cys-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn-OH werden in 0,1 ml wasserfreiem N,N-Dimethylformamid gelöst und mit 0,244 mg (0,75 µmol) Cäsiumcarbonat versetzt. Nach zehn Minuten gibt man 0,887 mg (1 µmol) Terbiumkomplex der 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-[4-(4-aza-6-brom-5-oxohexylaminocarbonylmethoxy)-phenyl]-essigsäure-4,7,10-triessigsäure (Beispiel 7c) hinzu und läßt eine Stunde bei 40°C rühren. Das Terbiumkomplex-Peptid-Konjugat kann zur Reinigung dialysiert werden oder per HPLC chromatographiert werden.  
Ausbeute: 0,29 mg (71 % der Theorie)

Analyse (bezogen auf wasserfreie Substanz):						
ber.	C 50,92	H 6,70	N 17,06	Tb 3,87	S 0,78	O 20,66
gef.	C 50,86	H 6,81	N 16,92	Tb 3,59	S 0,64	

## Example 8

Synthesis of ligands

General Material and methods

**[0074]** All reagents were obtained from commercial suppliers and used without further purification. NMR spectra were recorder on Bruker Ac-200 MHz or 500 MHz spectrometer equipped with a multi-nuclear quad probe ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$  and  $^{19}\text{F}$ ) at 297° K.  $^1\text{H}$  spectra in  $\text{D}_2\text{O}$  were recorded by employing solvent suppression pulse sequence. Melting points were determined by capillary melt methods and were uncorrected.

## Synthetic procedures

**[0075]** 1,7-Bis(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane (1) and 1,7-Bis(benzyloxycarbonyl)-



1,4,7,10-tetraazacyclododecane-bis(methanephosphonic acid diethyl ester) (2) were prepared according to the literature.<sup>1</sup>

**a) Synthesis of 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,7-bis-(methanephosphonic acid diethyl ester)**

**[0076]** A solution of 5g (6.75 mmol) of 1,7-Bis(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane bis(methanephosphonic acid diethyl ester) in absolute ethanol was mixed with 6.84 ml (67.50 mmol) cyclohexene and 1g of 5% Pd/C catalyst was added. The mixture was stirred under reflux 2h, filtered from catalyst washed with ethanol, and the combined filtrates were evaporated under vacuum. The residue is a pale yellow oil; 3.18g, 100%.

<sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR conformable to literature.<sup>1</sup>

**b) Synthesis of 1-(6-Fluoro-2-quinolinemethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-4,10-bis(methanephosphonic acid diethyl ester)**

**[0077]** 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,7-bis(methanephosphonic acid diethyl ester) (10mmole) was dissolved in 150 ml of dry acetonitrile and solution of 2-Chloromethylene-6-fluoro-quinoline (10 mmole) in acetonitrile was added dropwise. The mixture was stirred at 40 C for two days. Solvent was removed under vacuum. The residue was purified on silica gel column using solvent system (10:2:1) dioxane: methanol: ammonium hydroxide. Yield 25% of monoalkylated.

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.16 (t, J= 7.00 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.74 (br d, J=8.41 Hz, 12H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.89 (br, 8H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N and PCH<sub>2</sub>N), 3.86 (d, J=2.41 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>Ar), 3.93 (q, J=7.03 Hz, 8H, OCH<sub>2</sub>), 7.24-7.42 (m, 4H, Ar), 7.84 (d, J=8.62 Hz, 2H, Ar), 8.05-8.09 (m, 4H, Ar); <sup>13</sup>C NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 162.04 (Ar), 158.76 (Ar), 144.72 (Ar), 135.58 (d, J=20.04 Hz, Ar), 131.52 (d, J=35.70 Hz, Ar), 128.05 (d, J= 39.28 Hz, Ar), 122.51 (Ar), 119.13 (d, J=102.30 Hz, Ar), 110.54 (d, J= 86.1 Hz, Ar), 61.63 (POCH<sub>2</sub>), 60.10 (CH<sub>2</sub>Ar), 53.63 (d, J=23.39 Hz, PCH<sub>2</sub>N), 52.02 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 49.98 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 16.46 (CH<sub>3</sub>); <sup>31</sup>P NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 26.26.

**c) 1-(6-Fluoro-2-quinolinemethyl)-7-(methanecarboxylic acid ethyl ester)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-4,10-bis(methanephosphonic acid diethyl ester)**

**[0078]** 1-(6-Fluoro-2-quinolinemethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-4,10-bis(methanephosphonic acid diethyl ester) (10 mmol) was dissolved in dry acetonitrile and ethyl bromoacetate (10% excess) and anhydrous K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11 mmole) were added. The solution was stirred at 40 C a few hours. Subsequently the solvent was removed under vacuum. The residue was dissolved in dichloromethane and purified on silica gel column eluting with dioxane: methanol: ammonium hydroxide (10:2:1). After concentration of eluent, the product was isolated as a thick pale yellow liquid. Yield 78%.

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.14-1.19 (m, 15H, CH<sub>3</sub>), 2.71-2.88 (br 20H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, PCH<sub>2</sub>N), 3.42 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>CO), 3.76 9s, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 3.98 (m, 10H, OCH<sub>2</sub>), 7.32-7.45 (m, 2H, Ar), 7.78 (d, J=8.02 Hz, 1H, Ar), 7.96-8.08 (m, 2H, Ar); <sup>13</sup>C NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.57 (COOEt), 162.03 (Ar), 158.75 (Ar), 144.71 (Ar), 135.58 (d, J=20.04 Hz, Ar), 131.52 (d, J=60.01 Hz, Ar), 128.05 (d, J= 39.60 Hz, Ar), 122.84 (Ar), 119.36 (d, J=102.30 Hz, Ar), 110.53 (d, J= 86.41 Hz, Ar), 62.48 (CH<sub>2</sub>Ar), 61.62 (d, J=30.01 Hz, OCH<sub>2</sub>), 60.10 (OCH<sub>2</sub>), 55.63 (d, J=23.39 Hz, PCH<sub>2</sub>N), 52.71 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 52.02 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 49.97 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 16.46 (d, J=22.08 Hz, CH<sub>3</sub>); <sup>31</sup>P NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 26.26.

**d) Synthesis of 1-(6-Fluor-2-quinolinemethyl)-7-(methanecarboxylic acid)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-4,10-bis(methanephosphonic acid)**

**[0079]** 1-(6-Fluor-2-quinolinemethyl)-7-(methanecarboxylic acid ethyl ester)-4,10-bis(methylenephosphonic acid diethyl ester)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane (5 mmol) was dissolved in 6M hydrochloric acid. The solution was refluxed for two days. Hydrochloric acid was removed under vacuum by azeotropic distillation. The residue was purified on anion-exchange column Q-Sepharose<sup>TM</sup> eluting first with deionized water, then with 1M hydrochloric acid. Follow freeze-drying of the eluent, the product was isolated as white solid and further characterized by:

<sup>1</sup>H NMR

<sup>13</sup>C NMR

<sup>31</sup>P NMR

Yield 96%

<sup>1</sup> Z. Kovacs, A.D. Sherry, *Synthesis*, 759, (1996) Z. Kovacs and A.D. Sherry, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 185, (1995)



**e) Synthesis of 1-(6-Chloro-2-quinolinemethyl)-4,10-bis(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane**

**[0080]** 1,7-Bis-(benzyloxycarbonyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane (10mmole) was dissolved in 150 ml of dry acetonitrile and solution of 6-Chloro-2-chloromethylene-quinoline (2-Chloromethylene-6-fluoro-quinoline) (10 mmole) in acetonitrile was added dropwise. The mixture was stirred at 40 C for three days. Solvent was removed under vacuum. The residue was purified on silica gel column using solvent system 10:4:1 (ethyl acetate : Methanol : ammonium hydroxide). Yield 75%.

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.07-3.47 (br 8H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.58-3.74 (br, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.98-4.06 (br, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 4.13 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 4.27-4.49 (br, 4H, OCH<sub>2</sub>Ar), 6.95-7.23 (m, 7H, Ar), 7.27-7.38 (m, 4H, Ar), 7.52-7.57 (m, 1H, Ar), 7.64-7.75 (m, 2H, Ar), 7.90-7.96 (m, 1H, Ar); <sup>13</sup>C NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 167.63 (Ar), 159.59 (Ar), 156.10 (m, NCOO), 145.96 (d, J=30.15 Hz, Ar), 135.75-135.29 (m, Ar), 130.47 (d J=16.49 Hz, Ar), 128.48 (d, J= 29.49 Hz, Ar), 128.30 (Ar), 128.12 (d, J=51.49 Hz, Ar), 127.83 (d, J=115.47 Hz, Ar), 127.49 (d, J= 33.02 Hz Ar), 126.30 (Ar), 121.68 (Ar), 67.25 (d, J=66.06 Hz, OCH<sub>2</sub>Ar), 66.13 (CH<sub>2</sub>Ar), 52.86 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 48.15 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 45.06 (HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N).

**f) 1-(6-Chloro-2-quinolinemethyl)-4,10-bis(benzyloxycarbonyl)-7-(methanecarboxylic acid ethyl ester)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane**

**[0081]** 1,7-Bis(benzyloxycarbonyl)-4-(6-chloro-2-quinolinemethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane was dissolved in dry acetonitrile and ethyl bromoacetate and di-isopropyle-ethylamine was added. The solution was stirred at 40 C a few hours. The mixture was evaporated to dryness. The residue was dissolved in ethyl acetate. After a few minutes di-isopropyle-ethylamine hydrochloride was filtered off, washed with ethyl acetate. After evaporation of the solvent under vacuum, the residue was purified on silica gel column eluting with ethyl acetate. Yield 78%.

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.14-1.19 (m, 15H, CH<sub>3</sub>), 2.71-2.88 (br, 20H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, PCH<sub>2</sub>N), 3.42 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>CO), 3.7 (br, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.98-4.06 (br, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 4.13 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 4.27-4.49 (br, 4H, OCH<sub>2</sub>Ar), 6.95-7.23 (m, 7H, Ar), 7.27-7.38 (m, 4H, Ar), 7.52-7.57 (m, 1H, Ar), 7.64-7.75 (m, 2H, Ar), 7.90-7.96 (m, 1H, Ar); <sup>13</sup>C NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 167.63 (Ar), 159.59 (Ar), 156.10 (m, NCOO), 145.96 (d, J=30.15 Hz, Ar), 135.75-135.29 (m, Ar), 130.47 (d J=16.49 Hz, Ar), 128.48 (d, J= 29.49 Hz, Ar), 128.30 (Ar), 128.12 (d, J=51.49 Hz, Ar), 127.83 (d, J=115.47 Hz, Ar), 127.49 (d, J= 33.02 Hz Ar), 126.30 (Ar), 121.68 (Ar), 67.25 (d, J=66.06 Hz, OCH<sub>2</sub>Ar), 66.13 (CH<sub>2</sub>Ar), 52.86 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 48.15 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 45.06 (HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N).

**g) 1-(6-Chloro-2-quinolinemethyl)-7-(methanecarboxylic acid ethyl ester)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane**

**[0082]** 1,7-Bis(benzyloxycarbonyl)-4-(6-chloro-2-quinolinemethyl)-10-(ethyl methanecarboxylic acid)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane was dissolved in ethanol, and 5% Pd/C and cyclohexene were added. Mixture was stirring under reflux for one hour. The catalyst was filtered off and washed with ethanol. The solvent was removed under vacuum. Yield 80%

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.17 (t, J=7.20 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.64 (br, 9H, HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 2.82 (br, 9H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.46 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>CO), 3.98 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 4.06 (q, J=7.22 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7.40 (t, J=8.02 Hz, 1H, Ar), 7.54-7.62 (m, 1H, Ar), 7.69 (d, J=7.20 Hz, 1H, Ar), 7.91 (d J=8.20 Hz, 1H, Ar), 8.02 (d, J= 8.46 Hz, 1H, Ar); <sup>13</sup>C NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.48 (COOEt), 159.87, 147.21, 136.29, 129.29, 128.74, 127.41, 127.14, 126.10, 121.35 (quinoline carbones), 63.47 (OCH<sub>2</sub>), 60.35 (CH<sub>2</sub>Ar), 56.14 (NCH<sub>2</sub>CO), 52.37 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 51.42 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 46.79 (d, J=69.5 Hz, HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N)

**[0083] Alkylation:** 1-(6-Chloro-2-quinolinemethyl)-7-(ethyl methanecarboxylic acid)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane was dissolved in triethyl phosphite and paraformaldehyde was added. The mixture was stirred for three days. The volatile impurities were removed under vacuum. The residue was purified on silica gel column. Yield 64%.

**[0084] Hydrolysis:** 1-(6-Chloro-2-quinolinemethyl)-7-(ethyl methanecarboxylic acid)-4,10-bis(methylenephosphonic acid diethyl ester)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane was dissolved in 6M hydrochloric acid. The solution was refluxed for two days.

**[0085]** Hydrochloric acid was removed under vacuum by azeotropic distillation. The residue was purified on ion-exchange column. Yield 96%.



# EP 1 170 021 A2

Annex to the application documents-subsequently filed sequences listing

[0086]

5

## SEQUENCE LISTING

<110> BAUER, MICHAEL  
BECKER, ANDREAS  
LICH, KAI  
BORNHOP, DARRYL  
PLATZEK, JOHANNES

10

<120> NEW COMPOUNDS FOR FLUORESCENCE DIAGNOSIS

15

<130> SCH-1755

<140> 09/571,407

<141> 2000-05-15

<160> 241

20

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 28

<212> PRT

25

<213> Unknown Organism

<220>

<223> Description of Unknown Organism: Naturally  
occurring VIP

30

<400> 1

His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
20 25

35

<210> 2

<211> 14

<212> PRT

<213> Unknown Organism

40

<220>

<223> Description of Unknown Organism: Naturally  
occurring somatostatin

45

<400> 2

Ala Gly Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys  
1 5 10

50

<210> 3

<211> 12

<212> PRT

<213> Unknown Organism

<220>

<223> Description of Unknown Organism: Naturally  
occurring neurotensin

55

<400> 3

Leu Tyr Glu Asn Lys Pro Arg Arg Pro Tyr Ile Leu



# EP 1 170 021 A2

1 5 10

5  
 <210> 4  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

10  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

15  
 <400> 4  
 Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu  
 1 5 10 15  
 Asn

20  
 <210> 5  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

25  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

30  
 <400> 5  
 Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 1 5 10 15

35  
 <210> 6  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

40  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

45  
 <400> 6  
 Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 1 5 10 15

50  
 <210> 7  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

55  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 7  
 Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 1 5 10



## EP 1 170 021 A2

```

5      <210> 8
      <211> 13
      <212> PRT
      <213> Artificial Sequence

      <220>
      <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
            peptide

10     <400> 8
      Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
            1             5             10

15     <210> 9
      <211> 12
      <212> PRT
      <213> Artificial Sequence

      <220>
      <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
            peptide

20     <400> 9
      Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
            1             5             10

25     <210> 10
      <211> 11
      <212> PRT
      <213> Artificial Sequence

      <220>
      <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
            peptide

30     <400> 10
      Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
            1             5             10

40     <210> 11
      <211> 16
      <212> PRT
      <213> Artificial Sequence

      <220>
      <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
            peptide

45     <400> 11
      Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu
            1             5             10             15

50     <210> 12
      <211> 15
      <212> PRT
      <213> Artificial Sequence
55

```



# EP 1 170 021 A2

5 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
  
 <400> 12  
 Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu  
 1 5 10 15  
  
 10 <210> 13  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 15 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
  
 20 <400> 13  
 Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu  
 1 5 10  
  
 25 <210> 14  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 30 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
  
 <400> 14  
 Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu  
 1 5 10  
  
 35 <210> 15  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 40 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
  
 45 <400> 15  
 Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu  
 1 5 10  
  
 50 <210> 16  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 55 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide



# EP 1 170 021 A2

5  
 <400> 16  
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu  
 1 5 10  
 .  
 <210> 17  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 10  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 15  
 <400> 17  
 Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu  
 1 5 10  
 20  
 <210> 18  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 25  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 30  
 <400> 18  
 Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile  
 1 5 10 15  
 35  
 <210> 19  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 40  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 45  
 <400> 19  
 Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile  
 1 5 10  
 50  
 <210> 20  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 55  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 20  
 Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile  
 1 5 10



# EP 1 170 021 A2

5           <210> 21  
           <211> 12  
           <212> PRT  
           <213> Artificial Sequence  
  
           <220>  
           <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   peptide  
 10           <400> 21  
           Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile  
               1                               5                               10  
  
 15           <210> 22  
           <211> 11  
           <212> PRT  
           <213> Artificial Sequence  
  
           <220>  
 20           <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   peptide  
  
           <400> 22  
           Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile  
 25               1                               5                               10  
  
           <210> 23  
           <211> 10  
           <212> PRT  
 30           <213> Artificial Sequence  
  
           <220>  
           <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   peptide  
 35           <400> 23  
           Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile  
               1                               5                               10  
  
 40           <210> 24  
           <211> 9  
           <212> PRT  
           <213> Artificial Sequence  
  
           <220>  
 45           <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   peptide  
  
           <400> 24  
           Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile  
 50               1                               5  
  
           <210> 25  
           <211> 14  
           <212> PRT  
 55           <213> Artificial Sequence



# EP 1 170 021 A2

5 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 25  
 Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser  
 1 5 10  
 10 <210> 26  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 15 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 26  
 Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser  
 20 1 5 10  
 <210> 27  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 25 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 30 <400> 27  
 Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser  
 1 5 10  
 35 <210> 28  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 40 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 28  
 Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser  
 45 1 5 10  
 <210> 29  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 50 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 55 <400> 29



# EP 1 170 021 A2

Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser  
1 5 10

5 <210> 30  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

10 <220>  
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 30  
Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser  
15 1 5

<210> 31  
<211> 8  
<212> PRT  
20 <213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

25 <400> 31  
Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser  
1 5

30 <210> 32  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

35 <220>  
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 32  
Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn  
40 1 5 10

<210> 33  
<211> 12  
<212> PRT  
45 <213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

50 <400> 33  
Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn  
1 5 10

55 <210> 34



# EP 1 170 021 A2

5  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
 <400> 34  
 Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn  
 1 5 10  
 <210> 35  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
 <400> 35  
 Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn  
 1 5 10  
 <210> 36  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
 <400> 36  
 Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn  
 1 5  
 <210> 37  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
 <400> 37  
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn  
 1 5  
 <210> 38  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>



# EP 1 170 021 A2

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
 5           <400> 38  
           Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn  
           1                           5  
  
 10           <210> 39  
           <211> 12  
           <212> PRT  
           <213> Artificial Sequence  
  
 15           <220>  
           <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
  
           <400> 39  
           Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu  
           1                           5                           10  
 20  
  
           <210> 40  
           <211> 11  
           <212> PRT  
 25           <213> Artificial Sequence  
  
           <220>  
           <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
  
 30           <400> 40  
           Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu  
           1                           5                           10  
  
 35           <210> 41  
           <211> 10  
           <212> PRT  
           <213> Artificial Sequence  
  
 40           <220>  
           <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
  
           <400> 41  
           Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu  
           1                           5                           10  
 45  
  
           <210> 42  
           <211> 9  
           <212> PRT  
 50           <213> Artificial Sequence  
  
           <220>  
           <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
  
 55           <400> 42  
           Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu



# EP 1 170 021 A2

```

1              5

5      <210> 43
      <211> 8
      <212> PRT
      <213> Artificial Sequence

      <220>
10     <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide

      <400> 43
      Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu
15      1              5

      <210> 44
      <211> 7
      <212> PRT
20     <213> Artificial Sequence

      <220>
      <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
25     peptide

      <400> 44
      Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu
      1              5

30     <210> 45
      <211> 6
      <212> PRT
      <213> Artificial Sequence

35     <220>
      <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide

      <400> 45
40     Ala Val Lys Lys Tyr Leu
      1              5

      <210> 46
      <211> 17
45     <212> PRT
      <213> Artificial Sequence

      <220>
      <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
50     peptide

      <400> 46
      Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu
      1              5              10              15

55     Asn

```



# EP 1 170 021 A2

5 <210> 47  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 10  
 <400> 47  
 Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 1 5 10 15  
  
 15 <210> 48  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 20 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 48  
 Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 25 1 5 10 15  
  
 30 <210> 49  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 35  
 <400> 49  
 Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 1 5 10  
  
 40 <210> 50  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 45 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 50  
 Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 50 1 5 10  
  
 55 <210> 51  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence



5       <220>  
       <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide  
  
       <400> 51  
       Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
           1                  5                  10  
  
 10       <210> 52  
       <211> 16  
       <212> PRT  
       <213> Artificial Sequence  
  
 15       <220>  
       <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide  
  
       <400> 52  
 20       Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu  
           1                  5                  10                  15  
  
       <210> 53  
       <211> 15  
 25       <212> PRT  
       <213> Artificial Sequence  
  
       <220>  
       <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide  
 30       <400> 53  
       Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu  
           1                  5                  10                  15  
  
 35       <210> 54  
       <211> 14  
       <212> PRT  
       <213> Artificial Sequence  
  
 40       <220>  
       <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide  
  
       <400> 54  
 45       Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu  
           1                  5                  10  
  
       <210> 55  
       <211> 13  
 50       <212> PRT  
       <213> Artificial Sequence  
  
       <220>  
       <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide  
 55



# EP 1 170 021 A2

5                   <400> 55  
                   Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu  
                   1                                   5                                   10

10                   <210> 56  
                   <211> 12  
                   <212> PRT  
                   <213> Artificial Sequence

15                   <220>  
                   <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
   peptide

20                   <400> 56  
                   Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu  
                   1                                   5                                   10

25                   <210> 57  
                   <211> 11  
                   <212> PRT  
                   <213> Artificial Sequence

30                   <220>  
                   <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
   peptide

35                   <400> 57  
                   Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu  
                   1                                   5                                   10

40                   <210> 58  
                   <211> 15  
                   <212> PRT  
                   <213> Artificial Sequence

45                   <220>  
                   <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
   peptide

50                   <400> 58  
                   Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile  
                   1                                   5                                   10                                   15

55                   <210> 59  
                   <211> 14  
                   <212> PRT  
                   <213> Artificial Sequence

60                   <220>  
                   <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
   peptide

65                   <400> 59  
                   Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile  
                   1                                   5                                   10



# EP 1 170 021 A2

5 <210> 60  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
 10  
 <400> 60  
 Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile  
 1 5 10  
  
 15 <210> 61  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 20 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
 <400> 61  
 Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile  
 25 1 5 10  
  
 <210> 62  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 30 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
 35 <400> 62  
 Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile  
 1 5 10  
  
 40 <210> 63  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 45 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
 <400> 63  
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile  
 50 1 5 10  
  
 55 <210> 64  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence



# EP 1 170 021 A2

5                   <220>  
                   <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                                   peptide  
                   <400> 64  
                   Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
                           1                               5                               10  
 10                   <210> 65  
                   <211> 10  
                   <212> PRT  
                   <213> Artificial Sequence  
 15                   <220>  
                   <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                                   peptide  
                   <400> 65  
                   Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu  
 20                           1                               5                               10  
                   <210> 66  
                   <211> 9  
                   <212> PRT  
 25                   <213> Artificial Sequence  
                   <220>  
                   <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                                   peptide  
 30                   <400> 66  
                   Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile  
                           1                               5  
 35                   <210> 67  
                   <211> 17  
                   <212> PRT  
                   <213> Artificial Sequence  
 40                   <220>  
                   <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                                   peptide  
                   <400> 67  
                   Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu  
 45                           1                               5                               10                               15  
                   Asn  
 50                   <210> 68  
                   <211> 16  
                   <212> PRT  
                   <213> Artificial Sequence  
 55                   <220>  
                   <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic



# EP 1 170 021 A2

## peptide

5 <400> 68  
 Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 1 5 10 15

10 <210> 69  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

15 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

20 <400> 69  
 Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 1 5 10 15

25 <210> 70  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

30 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

35 <400> 70  
 Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 1 5 10

40 <210> 71  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

45 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

50 <400> 71  
 Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 1 5 10

55 <210> 72  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

60 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

65 <400> 72  
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 1 5 10



EP 1 170 021 A2

5 <210> 73  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
  
 10 <400> 73  
 Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 1 5 10  
  
 15 <210> 74  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 20 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
  
 <400> 74  
 Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu  
 25 1 5 10 15  
  
 <210> 75  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 30 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 35  
 <400> 75  
 Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu  
 1 5 10 15  
  
 40 <210> 76  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 45 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
  
 <400> 76  
 50 Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu  
 1 5 10  
  
 <210> 77  
 <211> 13  
 55 <212> PRT



<213> Artificial Sequence  
 5  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
 <400> 77  
 Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu  
 10           1                   5                   10  
 <210> 78  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 15 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
 20 <400> 78  
 Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu  
          1                   5                   10  
 25 <210> 79  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 30 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
 <400> 79  
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu  
          1                   5                   10  
 35 <210> 80  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 40 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
 <400> 80  
 45 Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu  
          1                   5                   10  
 50 <210> 81  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 55 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide



# EP 1 170 021 A2

5  
 <400> 81  
 Arg Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile  
 1 5 10 15  
 <210> 82  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 10  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 15  
 <400> 82  
 Leu Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile  
 1 5 10  
 <210> 83  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 20  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 25  
 <400> 83  
 Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile  
 1 5 10  
 30  
 <210> 84  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 35  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 40  
 <400> 84  
 Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile  
 1 5 10  
 45  
 <210> 85  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 50  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 55  
 <400> 85  
 Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile  
 1 5 10



# EP 1 170 021 A2

5 <210> 86  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
  
 10 <400> 86  
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile  
       1                              5                              10  
  
 15 <210> 87  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 20 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
  
 <400> 87  
 Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile  
       1                              5  
 25  
  
 <210> 88  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 30 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
  
 35 <400> 88  
 Phe Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
       1                              5                              10                              15  
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
                               20                              25  
 40  
  
 <210> 89  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 45 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
  
 50 <400> 89  
 Ile Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
       1                              5                              10                              15  
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
                               20                              25  
 55



# EP 1 170 021 A2

<210> 90  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 5 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
       peptide  
 10  
 <400> 90  
 Leu Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
       1                  5                  10                  15  
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 15                  20                  25  
  
 <210> 91  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 20 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
       peptide  
 25  
 <400> 91  
 His Phe Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
       1                  5                  10                  15  
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 30                  20                  25  
  
 <210> 92  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 35 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
       peptide  
 40  
 <400> 92  
 His His Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
       1                  5                  10                  15  
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 45                  20                  25  
  
 <210> 93  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 50 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
       peptide  
 55



## EP 1 170 021 A2

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
20 25

<213> Artificial Sequence

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
20 25

<213> Artificial Sequence

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
20 25

<213> Artificial Sequence

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
20 25

<210> 97



# EP 1 170 021 A2

<211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 5  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
 <400> 97  
 10 His Thr Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
     1                    5                    10                    15  
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
                     20                    25  
 15  
 <210> 98  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 20  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
 <400> 98  
 25 His Val Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
     1                    5                    10                    15  
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
                     20                    25  
 30  
 <210> 99  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 35  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
 <400> 99  
 40 His Trp Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
     1                    5                    10                    15  
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
                     20                    25  
 45  
 <210> 100  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 50  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
 <400> 100  
 55 His Tyr Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln



# EP 1 170 021 A2

1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
5 20 25

<210> 101  
<211> 28  
<212> PRT  
10 <213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

15 <400> 101  
His Ser Ala Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
20 20 25

<210> 102  
<211> 28  
<212> PRT  
25 <213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

30 <400> 102  
His Ser Glu Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
35 20 25

<210> 103  
<211> 28  
<212> PRT  
40 <213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

45 <400> 103  
His Ser Phe Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
50 20 25

<210> 104  
<211> 28  
<212> PRT  
55 <213> Artificial Sequence



# EP 1 170 021 A2

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 104  
His Ser His Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
20 25

<210> 105  
<211> 28  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 105  
His Ser Ile Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
20 25

<210> 106  
<211> 28  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 106  
His Ser Leu Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
20 25

<210> 107  
<211> 28  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 107  
His Ser Met Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn



# EP 1 170 021 A2

20

25

5           <210> 108  
           <211> 28  
           <212> PRT  
           <213> Artificial Sequence

10           <220>  
           <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   peptide

          <400> 108  
           His Ser Trp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
               1                       5                       10                       15

15           Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
                               20                       25

20           <210> 109  
           <211> 28  
           <212> PRT  
           <213> Artificial Sequence

25           <220>  
           <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   peptide

          <400> 109  
           His Ser Asp Phe Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
               1                       5                       10                       15

30           Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
                               20                       25

35           <210> 110  
           <211> 28  
           <212> PRT  
           <213> Artificial Sequence

40           <220>  
           <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   peptide

          <400> 110  
           His Ser Asp Gly Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
               1                       5                       10                       15

45           Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
                               20                       25

50           <210> 111  
           <211> 28  
           <212> PRT  
           <213> Artificial Sequence

55           <220>  
           <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic



# EP 1 170 021 A2

peptide

<400> 111

5 His Ser Asp Met Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
20 25

10

<210> 112

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

15

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 112

20 His Ser Asp Gln Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
20 25

25

<210> 113

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

30

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 113

35 His Ser Asp Ser Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
20 25

40

<210> 114

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

45

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 114

50 His Ser Asp Trp Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
20 25

55



# EP 1 170 021 A2

5 <210> 115  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
  
 10 <400> 115  
 His Ser Asp Tyr Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
     1                    5                    10                    15  
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
                     20                    25  
 15  
  
 <210> 116  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 20 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
  
 25 <400> 116  
 His Ser Asp Ala Phe Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
     1                    5                    10                    15  
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
                     20                    25  
 30  
  
 <210> 117  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 35 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
  
 40 <400> 117  
 His Ser Asp Ala Ile Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
     1                    5                    10                    15  
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
                     20                    25  
 45  
  
 <210> 118  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 50 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
  
 55 <400> 118



# EP 1 170 021 A2

His Ser Asp Ala Leu Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
 1 5 10 15  
 5 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 20 25  
 <210> 119  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 15 peptide  
 <400> 119  
 His Ser Asp Ala Met Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
 1 5 10 15  
 20 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 20 25  
 <210> 120  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 30 peptide  
 <400> 120  
 His Ser Asp Ala Thr Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
 1 5 10 15  
 35 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 20 25  
 <210> 121  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 45 peptide  
 <400> 121  
 His Ser Asp Ala Trp Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
 1 5 10 15  
 50 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 20 25  
 <210> 122  
 <211> 28  
 <212> PRT



# EP 1 170 021 A2

<213> Artificial Sequence  
 <220>  
 5 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 122  
 His Ser Asp Ala Tyr Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
 1 5 10 15  
 10 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 20 25  
 <210> 123  
 15 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 20 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 123  
 His Ser Asp Ala Val Lys Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
 1 5 10 15  
 25 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 20 25  
 <210> 124  
 30 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 35 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 124  
 His Ser Asp Ala Val Phe Val Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
 1 5 10 15  
 40 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 20 25  
 <210> 125  
 45 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 50 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 125  
 His Ser Asp Ala Val Phe Trp Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
 1 5 10 15  
 55



# EP 1 170 021 A2

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
20 25

5

<210> 126  
<211> 28  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

10

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 126

His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Trp Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
20 25

20

<210> 127  
<211> 28  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

25

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 127

His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Arg Arg Lys Gln  
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
20 25

35

<210> 128  
<211> 28  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

40

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 128

His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Trp Arg Lys Gln  
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
20 25

50

<210> 129  
<211> 28  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

55

<220>



# EP 1 170 021 A2

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

5

<400> 129

His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Phe Gln  
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
20 25

10

<210> 130

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

15

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

20

<400> 130

His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Leu Gln  
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
20 25

25

<210> 131

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

30

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

35

<400> 131

His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Met Gln  
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
20 25

40

<210> 132

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

45

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

50

<400> 132

His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Arg Gln  
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
20 25

55



# EP 1 170 021 A2

5 <210> 133  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 10  
 <400> 133  
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Ala  
 1 5 10 15  
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 15 20 25  
  
 <210> 134  
 <211> 28  
 20 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 25  
 <400> 134  
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Phe  
 1 5 10 15  
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 30 20 25  
  
 <210> 135  
 <211> 28  
 35 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 40  
 <400> 135  
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Ile  
 1 5 10 15  
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 45 20 25  
  
 <210> 136  
 <211> 28  
 50 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 55



## EP 1 170 021 A2

```

5      <400> 136
      His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Lys
        1                      5                      10                      15

      Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
                20                      25

10     <210> 137
      <211> 28
      <212> PRT
      <213> Artificial Sequence

      <220>
15     <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
          peptide

      <400> 137
      His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Leu
        1                      5                      10                      15

      Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
                20                      25

25     <210> 138
      <211> 28
      <212> PRT
      <213> Artificial Sequence

      <220>
30     <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
          peptide

      <400> 138
      His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Met
        1                      5                      10                      15

      Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
                20                      25

40     <210> 139
      <211> 28
      <212> PRT
      <213> Artificial Sequence

      <220>
45     <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
          peptide

      <400> 139
      His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Arg
        1                      5                      10                      15

50     Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
                20                      25

      <210> 140
55     <211> 28

```



# EP 1 170 021 A2

<212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 5  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
 <400> 140  
 10 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Val  
     1                    5                    10                    15  
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
                     20                    25  
 15  
 <210> 141  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 20  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
 <400> 141  
 25 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Trp  
     1                    5                    10                    15  
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
                     20                    25  
 30  
 <210> 142  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 35  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
 <400> 142  
 40 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Tyr  
     1                    5                    10                    15  
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
                     20                    25  
 45  
 <210> 143  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 50  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
 <400> 143  
 55 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
     1                    5                    10                    15



# EP 1 170 021 A2

5 Phe Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
20 25

10 <210> 144  
<211> 28  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

15 <220>  
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

15 <400> 144  
His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
1 5 10 15

20 Ile Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
20 25

25 <210> 145  
<211> 28  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

30 <220>  
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

30 <400> 145  
His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
1 5 10 15

35 Lys Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
20 25

40 <210> 146  
<211> 28  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

45 <220>  
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

45 <400> 146  
His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
1 5 10 15

50 Leu Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
20 25

55 <210> 147  
<211> 28  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence



# EP 1 170 021 A2

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
 5  
 <400> 147  
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
 1 5 10 15  
 Gln Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 10 20 25  
 <210> 148  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 15 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
 20  
 <400> 148  
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
 1 5 10 15  
 Arg Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 25 20 25  
 <210> 149  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 30 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
 35  
 <400> 149  
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
 1 5 10 15  
 Trp Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 40 20 25  
 <210> 150  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 45 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  
 50  
 <400> 150  
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
 1 5 10 15  
 Met Phe Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 55 20 25



5           <210> 151  
           <211> 28  
           <212> PRT  
           <213> Artificial Sequence  
  
           <220>  
 10       <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide  
  
           <400> 151  
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
           1                           5                           10                           15  
 15       Met Ile Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
                          20                           25  
  
 20       <210> 152  
           <211> 28  
           <212> PRT  
           <213> Artificial Sequence  
  
           <220>  
 25       <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide  
  
           <400> 152  
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
           1                           5                           10                           15  
 30       Met Lys Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
                          20                           25  
  
 35       <210> 153  
           <211> 28  
           <212> PRT  
           <213> Artificial Sequence  
  
           <220>  
 40       <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide  
  
           <400> 153  
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
           1                           5                           10                           15  
 45       Met Leu Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
                          20                           25  
  
 50       <210> 154  
           <211> 28  
           <212> PRT  
           <213> Artificial Sequence  
  
           <220>  
 55       <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide



# EP 1 170 021 A2

5           <400> 154  
           His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
           1                               5                               10                               15  
           Met Met Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
   20                               25  
 10  
           <210> 155  
           <211> 28  
           <212> PRT  
           <213> Artificial Sequence  
 15  
           <220>  
           <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
   peptide  
           <400> 155  
 20           His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
           1                               5                               10                               15  
           Met Gln Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
   20                               25  
 25  
           <210> 156  
           <211> 28  
           <212> PRT  
           <213> Artificial Sequence  
 30  
           <220>  
           <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
   peptide  
           <400> 156  
 35           His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
           1                               5                               10                               15  
           Met Arg Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
   20                               25  
 40  
           <210> 157  
           <211> 28  
           <212> PRT  
           <213> Artificial Sequence  
 45  
           <220>  
           <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
   peptide  
           <400> 157  
 50           His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
           1                               5                               10                               15  
           Met Val Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
   20                               25  
 55  
           <210> 158



5       <211> 28  
       <212> PRT  
       <213> Artificial Sequence

10       <220>  
       <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
             peptide

15       <400> 158  
       His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
           1                  5                  10                  15  
       Met Trp Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
                           20                  25

20       <210> 159  
       <211> 28  
       <212> PRT  
       <213> Artificial Sequence

25       <220>  
       <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
             peptide

30       <400> 159  
       His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
           1                  5                  10                  15  
       Met Tyr Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
                           20                  25

35       <210> 160  
       <211> 28  
       <212> PRT  
       <213> Artificial Sequence

40       <220>  
       <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
             peptide

45       <400> 160  
       His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
           1                  5                  10                  15  
       Met Ala Ala Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
                           20                  25

50       <210> 161  
       <211> 28  
       <212> PRT  
       <213> Artificial Sequence

55       <220>  
       <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
             peptide

      <400> 161  
       His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln



# EP 1 170 021 A2

```

1              5              10              15
5      Met Ala Ile Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
              20              25

<210> 162
<211> 28
10  <212> PRT
    <213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
15      peptide

<400> 162
His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
  1              5              10              15
20  Met Ala Leu Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
              20              25

<210> 163
<211> 28
25  <212> PRT
    <213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
30      peptide

<400> 163
His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
  1              5              10              15
35  Met Ala Val Arg Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
              20              25

<210> 164
<211> 28
40  <212> PRT
    <213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
45      peptide

<400> 164
His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
  1              5              10              15
50  Met Ala Val Lys Arg Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
              20              25

<210> 165
<211> 28
55  <212> PRT
    <213> Artificial Sequence

```



# EP 1 170 021 A2

5 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
  
 <400> 165  
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
 1 5 10 15  
 10 Met Ala Val Lys Trp Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 20 25  
  
 15 <210> 166  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 20 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
  
 <400> 166  
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
 1 5 10 15  
 25 Met Ala Val Lys Lys Phe Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 20 25  
  
 30 <210> 167  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 35 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
  
 <400> 167  
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
 1 5 10 15  
 40 Met Ala Val Lys Lys Trp Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 20 25  
  
 45 <210> 168  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 50 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
  
 <400> 168  
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
 1 5 10 15  
 55 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Ala Ser Ile Leu Asn



# EP 1 170 021 A2

20

25

5  
 <210> 169  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

10  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

15  
 <400> 169  
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
 1 5 10 15  
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Phe Ser Ile Leu Asn  
 20 25

20  
 <210> 170  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

25  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

30  
 <400> 170  
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
 1 5 10 15  
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Ile Ser Ile Leu Asn  
 20 25

35  
 <210> 171  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

40  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

45  
 <400> 171  
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
 1 5 10 15  
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Met Ser Ile Leu Asn  
 20 25

50  
 <210> 172  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

55  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic



# EP 1 170 021 A2

## peptide

5 <400> 172  
His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Ser Ser Ile Leu Asn  
20 25

10

<210> 173  
<211> 28  
<212> PRT  
15 <213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

20 <400> 173  
His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Val Ser Ile Leu Asn  
20 25

25

<210> 174  
<211> 28  
<212> PRT  
30 <213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

35 <400> 174  
His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Trp Ser Ile Leu Asn  
20 25

40

<210> 175  
<211> 28  
<212> PRT  
45 <213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

50 <400> 175  
His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Asn Ile Leu Asn  
20 25

55



# EP 1 170 021 A2

5 <210> 176  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 10  
 <400> 176  
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
 1 5 10 15  
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Arg Ile Leu Asn  
 15 20 25  
  
 <210> 177  
 <211> 28  
 20 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 25  
 <400> 177  
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
 1 5 10 15  
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Trp Ile Leu Asn  
 30 20 25  
  
 <210> 178  
 <211> 28  
 35 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 40  
 <400> 178  
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
 1 5 10 15  
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Tyr Ile Leu Asn  
 45 20 25  
  
 <210> 179  
 <211> 28  
 50 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 55  
 <400> 179



# EP 1 170 021 A2

His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
 1 5 10 15  
 5 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Leu Leu Asn  
 20 25  
 <210> 180  
 10 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 15 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 180  
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
 1 5 10 15  
 20 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ser Leu Asn  
 20 25  
 <210> 181  
 25 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 30 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 181  
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
 1 5 10 15  
 35 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Trp Leu Asn  
 20 25  
 <210> 182  
 40 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 45 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 182  
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
 1 5 10 15  
 50 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Tyr Leu Asn  
 20 25  
 <210> 183  
 55 <211> 28  
 <212> PRT



# EP 1 170 021 A2

<213> Artificial Sequence  
 5 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 183  
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
 10 1 5 10 15  
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Phe Asn  
 20 25  
 15 <210> 184  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 20 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 184  
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
 25 1 5 10 15  
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Ile Asn  
 20 25  
 30 <210> 185  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 35 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 185  
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
 40 1 5 10 15  
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Trp Asn  
 20 25  
 45 <210> 186  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 50 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 186  
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
 55 1 5 10 15



Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Trp  
                   20                  25

5

<210> 187  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

10

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Formula  
           sequence

15

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)  
 <223> Any amino acid

20

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)  
 <223> Any amino acid

25

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (11)  
 <223> Any amino acid

<400> 187  
 His Ser Asp Ala Val Phe Thr Xaa Xaa Tyr Xaa Arg Leu Arg Lys Gln  
       1                  5                  10                  15

30

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
                   20                  25

35

<210> 188  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

40

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide

<400> 188  
 Ala Gly Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys  
       1                  5                  10

45

<210> 189  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

50

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide

55

<400> 189  
 Ala Gly Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys



# EP 1 170 021 A2

	1	5	10
5	<210> 190 <211> 12 <212> PRT <213> Artificial Sequence		
10	<220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide  <400> 190 Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys		
15	1	5	10
20	<210> 191 <211> 8 <212> PRT <213> Artificial Sequence  <220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide		
25	<400> 191 Phe Phe Tyr Trp Lys Val Phe Thr		
	1	5	
30	<210> 192 <211> 8 <212> PRT <213> Artificial Sequence  <220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide		
35	<400> 192 Phe Cys Phe Trp Lys Val Cys Thr		
40	1	5	
45	<210> 193 <211> 8 <212> PRT <213> Artificial Sequence  <220> <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide		
50	<400> 193 Phe Cys Tyr Trp Lys Val Cys Thr		
	1	5	
55	<210> 194 <211> 8		



## EP 1 170 021 A2

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55



5 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
       peptide  
  
 10 <400> 198  
 Ala Gly Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys  
       1                  5                  10  
  
 15 <210> 199  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 20 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
       peptide  
  
 25 <400> 199  
 Ala Gly Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys  
       1                  5                  10  
  
 30 <210> 200  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 35 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
       peptide  
  
 <400> 200  
 Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys  
       1                  5                  10  
  
 40 <210> 201  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 45 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
       peptide  
  
 <400> 201  
 Phe Cys Phe Trp Lys Val Cys Thr  
       1                  5  
  
 50 <210> 202  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
  
 55 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic



peptide

5           <400> 202  
Phe Cys Tyr Trp Lys Val Cys Thr  
1                               5

10           <210> 203  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

15           <220>  
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

20           <400> 203  
Phe Cys Phe Trp Lys Thr Cys Thr  
1                               5

25           <210> 204  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

30           <220>  
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

35           <400> 204  
Phe Cys Tyr Trp Lys Thr Cys Thr  
1                               5

40           <210> 205  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

45           <220>  
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

50           <400> 205  
Cys Tyr Trp Lys Val Cys  
1                               5

55           <210> 206  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

55           <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)



<223> Abu  
 5 <400> 206  
 Phe Cys Tyr Trp Lys Xaa Cys  
 1 5

10 <210> 207  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

15 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

20 <400> 207  
 Glu Leu Tyr Gln Asn Lys Pro Arg Arg Pro Phe Ile Leu  
 1 5 10

25 <210> 208  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

30 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

35 <400> 208  
 Glu Leu Tyr Glu Asn Lys Pro Arg Arg Pro Tyr Ile Leu  
 1 5 10

40 <210> 209  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

45 <220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

50 <400> 209  
 Glu Leu Tyr Gln Asn Lys Pro Arg Arg Pro Tyr Ile Leu  
 1 5 10

55 <210> 210  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<400> 210  
 Glu Leu Tyr Gln Asn Lys Pro Arg Arg Pro Tyr Ile Leu  
 1 5 10



5           <210> 211  
           <211> 13  
           <212> PRT  
           <213> Artificial Sequence  
  
           <220>  
 10       <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   peptide  
  
           <400> 211  
           Glu Leu Tyr Glu Asn Lys Pro Arg Arg Pro Phe Ile Leu  
               1                       5                       10  
 15  
  
           <210> 212  
           <211> 13  
           <212> PRT  
           <213> Artificial Sequence  
 20  
  
           <220>  
           <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   peptide  
  
           <400> 212  
 25       Glu Leu Tyr Glu Asn Lys Pro Arg Arg Pro Phe Ile Leu  
               1                       5                       10  
  
           <210> 213  
 30       <211> 12  
           <212> PRT  
           <213> Artificial Sequence  
  
           <220>  
 35       <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   peptide  
  
           <400> 213  
           Glu Leu Tyr Glu Asn Lys Pro Arg Arg Pro Tyr Ile  
               1                       5                       10  
 40  
  
           <210> 214  
           <211> 13  
           <212> PRT  
           <213> Artificial Sequence  
 45  
  
           <220>  
           <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   peptide  
  
           <400> 214  
 50       Glu Leu Tyr Gln Asn Lys Pro Arg Arg Pro Phe Ile Leu  
               1                       5                       10  
  
           <210> 215  
 55       <211> 13  
           <212> PRT



5           <213> Artificial Sequence  
           <220>  
           <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   peptide  
           <400> 215  
 10       Glu Leu Tyr Glu Asn Lys Pro Arg Arg Pro Trp Ile Leu  
           1                               5                               10  
           <210> 216  
           <211> 13  
 15       <212> PRT  
           <213> Artificial Sequence  
           <220>  
           <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   peptide  
 20       <400> 216  
           Glu Leu Tyr Glu Asn Lys Pro Arg Arg Pro Trp Ile Leu  
           1                               5                               10  
           <210> 217  
           <211> 13  
 25       <212> PRT  
           <213> Artificial Sequence  
           <220>  
 30       <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   peptide  
           <400> 217  
           Glu Leu Tyr Gln Asn Lys Pro Arg Arg Pro Trp Ile Leu  
 35       1                               5                               10  
           <210> 218  
           <211> 13  
           <212> PRT  
 40       <213> Artificial Sequence  
           <220>  
           <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   peptide  
 45       <400> 218  
           Glu Leu Tyr Gln Asn Lys Pro Arg Arg Pro Trp Ile Leu  
           1                               5                               10  
           <210> 219  
 50       <211> 11  
           <212> PRT  
           <213> Artificial Sequence  
           <220>  
 55       <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   peptide



5           <400> 219  
 Glu Leu Tyr Glu Asn Lys Pro Arg Arg Pro Tyr  
           1                           5                           10

10           <210> 220  
           <211> 10  
           <212> PRT  
           <213> Artificial Sequence

15           <220>  
           <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
   peptide

20           <400> 220  
 Glu Leu Tyr Glu Asn Lys Pro Arg Arg Pro  
           1                           5                           10

25           <210> 221  
           <211> 9  
           <212> PRT  
           <213> Artificial Sequence

30           <220>  
           <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
   peptide

35           <400> 221  
 Glu Leu Tyr Glu Asn Lys Pro Arg Arg  
           1                           5

40           <210> 222  
           <211> 8  
           <212> PRT  
           <213> Artificial Sequence

45           <220>  
           <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
   peptide

50           <400> 222  
 Glu Leu Tyr Glu Asn Lys Pro Arg  
           1                           5

55           <210> 223  
           <211> 7  
           <212> PRT  
           <213> Artificial Sequence

          <220>  
           <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
   peptide

          <400> 223  
 Glu Leu Tyr Glu Asn Lys Pro  
           1                           5



5           <210> 224  
           <211> 9  
           <212> PRT  
           <213> Artificial Sequence  
  
           <220>  
 10          <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   peptide  
  
           <400> 224  
           Asn Lys Pro Arg Arg Pro Tyr Ile Leu  
               1                               5  
 15  
  
           <210> 225  
           <211> 8  
           <212> PRT  
           <213> Artificial Sequence  
 20  
           <220>  
           <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   peptide  
  
           <400> 225  
 25          Lys Pro Arg Arg Pro Tyr Ile Leu  
               1                               5  
  
           <210> 226  
 30          <211> 9  
           <212> PRT  
           <213> Artificial Sequence  
  
           <220>  
           <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 35                   peptide  
  
           <400> 226  
           Asn Lys Pro Arg Arg Pro Tyr Ile Leu  
               1                               5  
 40  
  
           <210> 227  
           <211> 8  
           <212> PRT  
           <213> Artificial Sequence  
 45  
           <220>  
           <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   peptide  
  
           <400> 227  
 50          Lys Pro Arg Arg Pro Tyr Ile Leu  
               1                               5  
  
           <210> 228  
           <211> 9  
 55          <212> PRT  
           <213> Artificial Sequence



5           <220>  
          <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                  peptide

          <400> 228  
Asn Lys Pro Arg Arg Pro Phe Ile Leu  
1                               5

10

          <210> 229  
          <211> 8  
          <212> PRT  
15        <213> Artificial Sequence

          <220>  
          <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                  peptide

20

          <400> 229  
Lys Pro Arg Arg Pro Phe Ile Leu  
1                               5

25

          <210> 230  
          <211> 9  
          <212> PRT  
          <213> Artificial Sequence

30

          <220>  
          <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                  peptide

          <400> 230  
Asn Lys Pro Arg Arg Pro Trp Ile Leu  
1                               5

35

          <210> 231  
          <211> 8  
          <212> PRT  
          <213> Artificial Sequence

40

          <220>  
          <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                  peptide

45

          <400> 231  
Lys Pro Arg Arg Pro Trp Ile Leu  
1                               5

50

          <210> 232  
          <211> 7  
          <212> PRT  
          <213> Artificial Sequence

55

          <220>  
          <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                  peptide



5           <400> 232  
          Pro Arg Arg Pro Tyr Ile Leu  
          1                           5

10           <210> 233  
          <211> 6  
          <212> PRT  
          <213> Artificial Sequence

15           <220>  
          <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                  peptide

20           <400> 233  
          Arg Arg Pro Tyr Ile Leu  
          1                           5

25           <210> 234  
          <211> 7  
          <212> PRT  
          <213> Artificial Sequence

30           <220>  
          <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                  peptide

35           <400> 234  
          Pro Arg Arg Pro Tyr Ile Leu  
          1                           5

40           <210> 235  
          <211> 6  
          <212> PRT  
          <213> Artificial Sequence

45           <220>  
          <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                  peptide

50           <400> 235  
          Arg Arg Pro Tyr Ile Leu  
          1                           5

55           <210> 236  
          <211> 7  
          <212> PRT  
          <213> Artificial Sequence

          <220>  
          <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                  peptide

          <400> 236  
          Pro Arg Arg Pro Phe Ile Leu  
          1                           5



5       <210> 237  
       <211> 6  
       <212> PRT  
       <213> Artificial Sequence  
  
 10       <220>  
       <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
             peptide  
  
       <400> 237  
       Arg Arg Pro Phe Ile Leu  
           1                   5  
  
 15       <210> 238  
       <211> 7  
       <212> PRT  
       <213> Artificial Sequence  
  
 20       <220>  
       <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
             peptide  
  
       <400> 238  
       Pro Arg Arg Pro Trp Ile Leu  
           1                   5  
  
 25       <210> 239  
       <211> 6  
       <212> PRT  
       <213> Artificial Sequence  
  
 30       <220>  
       <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
             peptide  
  
 35       <400> 239  
       Arg Arg Pro Trp Ile Leu  
           1                   5  
  
 40       <210> 240  
       <211> 14  
       <212> PRT  
       <213> Artificial Sequence  
  
 45       <220>  
       <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
             cyclo peptide  
  
       <400> 240  
       Ala Gly Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys  
           1                   5                   10  
  
 50       <210> 241  
       <211> 28  
       <212> PRT  
       <213> Artificial Sequence  
  
 55       <210> 241  
       <211> 28  
       <212> PRT  
       <213> Artificial Sequence



&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence:

Cysteine-linked peptide conjugate

&lt;400&gt; 241

His Ser Asp Ala Val Phe Tyr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Glu  
 1 5 10 15

Cys Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
 20 25

## Patentansprüche

### 1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

X für eine  $\alpha$ ,  $\beta$  oder  $\gamma$ -Aminosäure mit D oder L-Konfiguration und

m für eine Zahl von 5 bis 30 steht,  
 wobei die resultierende Aminosäuresequenz  $(X)_m$  geradkettiger Natur oder über eine Disulfidbrücke zwischen zwei Cysteinen oder Homocysteinen oder amidisch zwischen N- und C-Terminus cyclisiert sein kann und für die Aminosäuresequenz des vasoaktiven intestinalen Peptids (VIP), des Somatostatins oder des Neurotensins, oder für Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des VIP, des Somatostatins oder des Neurotensins steht,

$A^1$  für ein Wasserstoffatom, eine offenkettige oder cyclische Polyaminopolycarbonsäure oder Polyaminopolyphosphonsäure steht, welche eine Arylgruppe oder einen Heteroaromaten enthält und ein Metallatom der Ordnungszahlen 57 bis 83 komplexiert,

$L^1$  und  $L^2$  unabhängig voneinander einen Acetylrest oder einen Alkylrest mit bis zu 10 C-Atomen, der gegebenenfalls mit 1 bis 3 Carboxygruppen und/oder 1 bis 6 Hydroxygruppen und/oder 1 bis 6 Amidgruppen substituiert sein kann, oder einen Poly(oxyethylen)rest mit 2 bis 30  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ Einheiten darstellen,

$A^2$  für eine Hydroxygruppe, eine Aminogruppe, eine offenkettige oder cyclische Polyaminopolycarbonsäure oder Polyaminopolyphosphonsäure steht, welche eine Arylgruppe oder einen Heteroaromaten enthält und ein Metallatom der Ordnungszahlen 57 bis 83 komplexiert,

unter der Bedingung, daß mindestens einer der Reste  $A^1$  oder  $A^2$  eine offenkettige oder cyclische Polyaminopolycarbonsäure oder Polyaminopolyphosphonsäure darstellt, welche eine Arylgruppe oder einen Heteroaromaten enthält und ein Metallatom der Ordnungszahlen 57 bis 83 komplexiert,

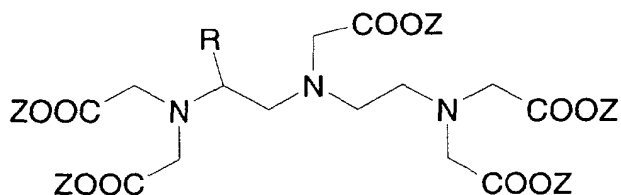
wobei für den Fall, daß  $A^1$  und/oder  $A^2$  eine offenkettige oder cyclische Polyaminopolycarbonsäure oder Polyaminopolyphosphonsäure darstellen, welche eine Arylgruppe oder einen Heteroaromaten enthält und ein Metallatom der Ordnungszahlen 57 bis 83 komplexiert,  $A^1$  an die N-terminale Aminogruppe und  $A^2$  an eine Aminogruppe der Aminosäure Lysin oder an eine Hydroxygruppe der Aminosäure Serin oder an die Mercaptogruppe der Aminosäure Cystein oder Homocystein in beliebiger Position innerhalb der Aminosäuresequenz  $(X)_m$  geknüpft ist, und deren physiologisch verträgliche Salze.

### 2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die offenkettige Polyaminopolycarbonsäure, welche eine Arylgruppe oder einen Heteroaromaten enthält und ein Metallatom der Ordnungszahlen 57 bis 83 kom-



plexiert, ein Derivat der Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) ist.

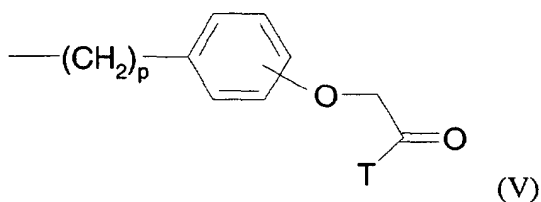
3. Verbindungen nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** die cyclische Polyaminopolycarbonsäure, welche eine Arylgruppe oder einen Heteroaromaten enthält und ein Metallatom der Ordnungszahlen 57 bis 83 komplexiert, ein Derivat von 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan (DOTA) ist.
4. Verbindungen nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** die offenkettige Polyaminopolycarbonsäure ein Molekül gemäß allgemeiner Formel (II) ist:



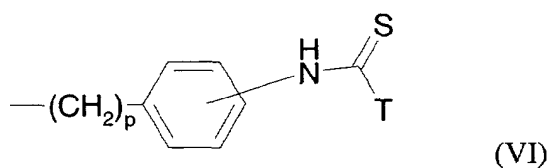
(II)

worin Z unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent eines Elementes der Ordnungszahlen 57 bis 83 und R für einen offenkettigen oder cyclischen, verzweigten oder unverzweigten  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkylrest steht, welcher mindestens einen aromatischen Ring sowie gegebenenfalls 1 bis 5 Sauerstoffatome, 1 bis 3 Carboxygruppen und/oder 1 bis 3 Amidgruppen enthält.

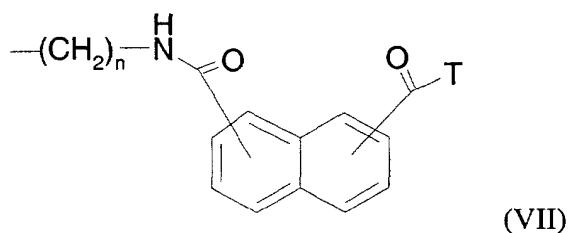
5. Verbindungen nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet, daß** R für einen der folgenden Reste steht:



(V)

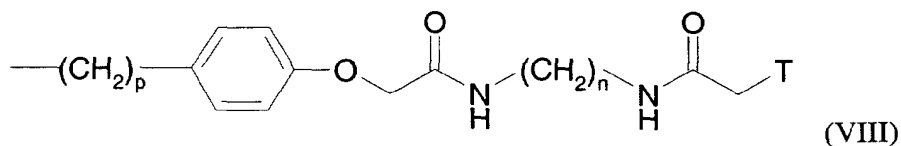


(VI)



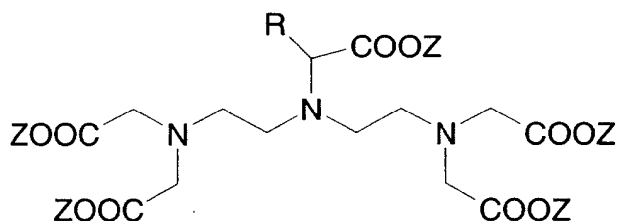
(VII)





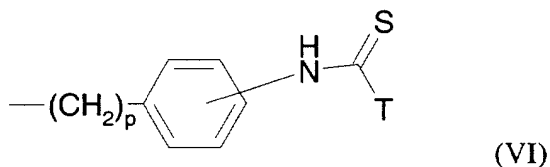
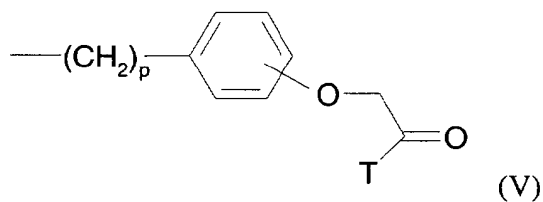
10 worin T jeweils die Verknüpfungsstelle mit dem Peptid darstellt, p für eine Zahl 0 oder 1 und n für eine Zahl zwischen 2 und 6 steht.

- 15 6. Verbindungen nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** die offenkettige Polyaminopolycarbonsäure ein Molekül gemäß allgemeiner Formel (III) ist:

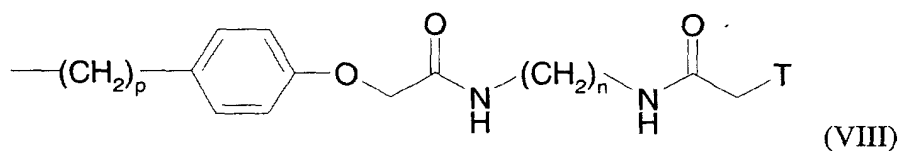
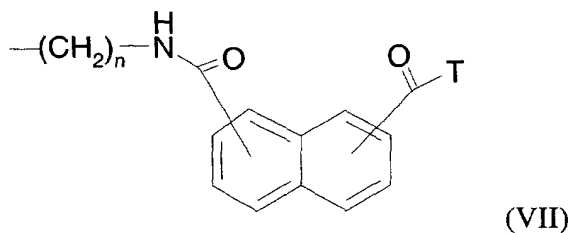


25  
30 worin Z unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent eines Elementes der Ordnungszahlen 57 bis 83 und R für einen offenkettigen oder cyclischen, verzweigten oder unverzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylrest steht, welcher mindestens einen aromatischen Ring sowie gegebenenfalls 1 bis 5 Sauerstoffatome, 1 bis 3 Carboxygruppen und/oder 1 bis 3 Amidgruppen enthält.

- 35 7. Verbindungen nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet, daß** der Rest R für einen der folgenden Reste steht:

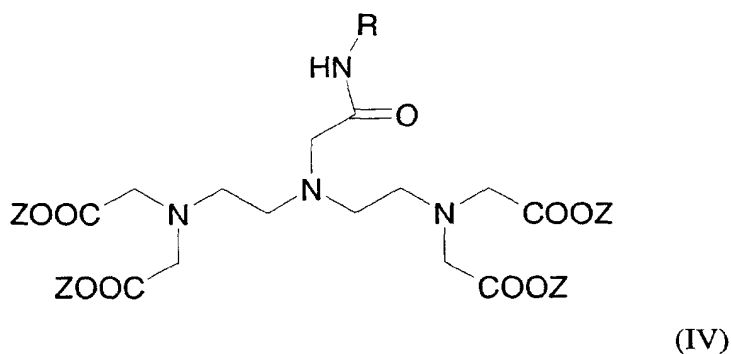






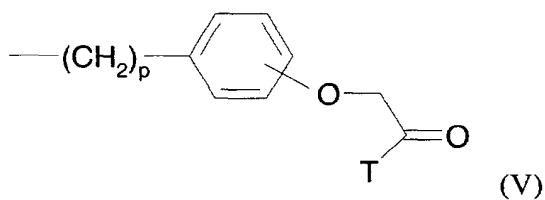
worin T jeweils die Verknüpfungsstelle mit dem Peptid darstellt, p für eine Zahl 0 oder 1 und n für eine Zahl zwischen 2 und 6 steht.

8. Verbindungen nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** die offenkettige Polyaminopolycarbonsäure ein Molekül gemäß allgemeiner Formel (IV) ist:

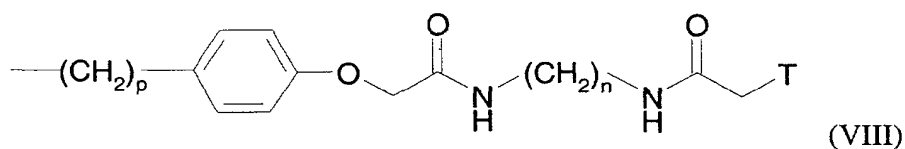
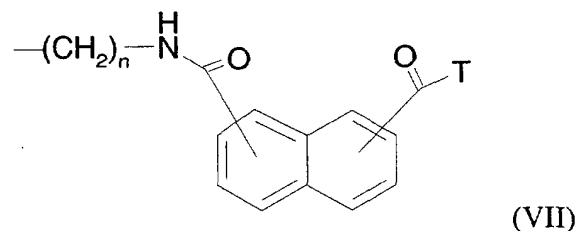
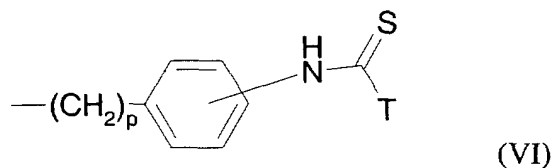


worin Z unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder ein Metallionenäquivalent eines Elementes der Ordnungszahlen 57 bis 83 und R für einen offenkettigen oder cyclischen, verzweigten oder unverzweigten  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkylrest steht, welcher mindestens einen aromatischen Ring sowie gegebenenfalls 1 bis 5 Sauerstoffatome, 1 bis 3 Carboxygruppen und/oder 1 bis 3 Amidgruppen enthält.

9. Verbindungen nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet, daß** R für einen der Reste



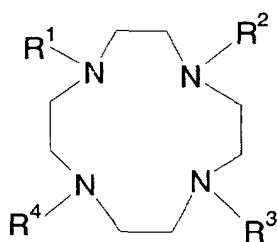




30

steht, worin T jeweils die Verknüpfungsstelle mit dem Peptid darstellt, p für eine Zahl 0 oder 1 und n für eine Zahl zwischen 2 und 6 steht.

- 35
10. Verbindungen nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** die cyclischen Polyaminopolycarbonsäuren Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) sind:



(IX)

50

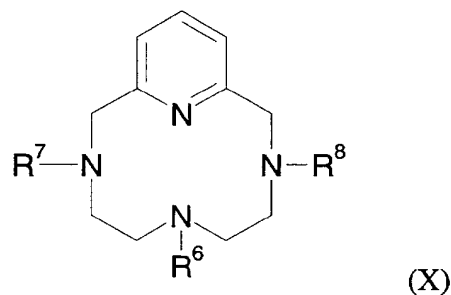
worin R<sup>1</sup> einen Rest —CHR<sup>5</sup>-COM darstellt, worin M für eine OZ-Gruppe steht, mit Z in der Bedeutung von Anspruch 4, oder die Verknüpfung zum Peptid darstellt, und worin R<sup>5</sup> für einen Rest (VIII) oder für eine C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylgruppe steht, welche mindestens eine Arylgruppe oder einen Heteroaromaten, welche gegebenenfalls mit einem Halogenatom substituiert sein können, und mindestens eine weitere COOZ-Gruppe oder eine Isothiocyanatgruppe enthält, und welche gegebenenfalls 1 bis 3 Sauerstoffatome und/oder 1 bis 3 Amidgruppen enthält, und worin R<sup>2</sup> bis R<sup>4</sup> unabhängig voneinander einen Rest CH<sub>2</sub>COOZ, einen Phosphonsäurerest oder eine Gruppe —(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Y darstellen, in der p für 0 oder 1 steht und Y einen gegebenenfalls substituierten Heteroaromaten

55



darstellt.

11. Verbindungen nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** die cyclischen Polyaminopolycarbonsäuren Verbindungen der allgemeinen Formel (X) sind:



worin  $R^6$  einen Rest  $-CHR^9-COM$  darstellt, worin M für eine OZ-Gruppe steht, mit Z in der Bedeutung von Anspruch 4, oder die Verknüpfung zum Peptid darstellt, und worin  $R^9$  für einen Rest (VIII) oder eine  $C_1-C_6$ -Alkylgruppe steht, welche gegebenenfalls eine weitere  $COOH$ -Gruppe oder eine Isothiocyanatgruppe enthält, und welche gegebenenfalls 1 bis 2 Sauerstoffatome und/oder 1 bis 2 Amidgruppen enthält, und worin  $R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander einen Rest  $CH_2COOZ$  oder einen Phosphonsäurerest darstellen.

12. Verbindungen nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß**  $(X)_m$  für die Aminosäuresequenz des nativen vasoaktiven intestinalen Peptides entsprechend

HSDAVFTDNYTRLRKQMAVKKYLSILN

oder für Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des vasoaktiven intestinalen Peptides, bestehend aus 5 bis 30 Aminosäuren, steht.

13. Verbindungen nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß**  $(X)_m$  für die Aminosäuresequenz des Somatostatins entsprechend

AGCKNFFWKTFTSC

oder für Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des Somatostatins, bestehend aus 5 bis 20 Aminosäuren, steht.

14. Verbindungen nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß**  $(X)_m$  für die Aminosäuresequenz des Neurotensins entsprechend

Pyroglutaminsäure-LYENKPRRPYIL

oder für Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des Neurotensins, bestehend aus 5 bis 20 Aminosäuren, steht.

15. Verbindungen nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet, daß** als Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des vasoaktiven intestinalen Peptides folgenden Aminosäuresequenzen ausgewählt sind:



	RLRKQMAVKKYLSILN	RLRKQMAVKKYLSIL	RLRKQMAVKKYLSI
5	LRKQMAVKKYLSILN	LRKQMAVKKYLSIL	LRKQMAVKKYLSI
	RKQMAVKKYLSILN	RKQMAVKKYLSIL	RKQMAVKKYLSI
	KQMAVKKYLSILN	KQMAVKKYLSIL	KQMAVKKYLSI
10	QMAVKKYLSILN	QMAVKKYLSIL	QMAVKKYLSI
	MAVKKYLSILN	MAVKKYLSIL	MAVKKYLSI
	AVKKYLSILN	AVKKYLSIL	AVKKYLSI
15			
	RLRKQMAVKKYLS	RLRKQMAVKKYLN	RLRKQMAVKKYL
	LRKQMAVKKYLS	LRKQMAVKKYLN	LRKQMAVKKYL
20	RKQMAVKKYLS	RKQMAVKKYLN	RKQMAVKKYL
	KQMAVKKYLS	KQMAVKKYLN	KQMAVKKYL
	QMAVKKYLS	QMAVKKYLN	QMAVKKYL
	MAVKKYLS	MAVKKYLN	MAVKKYL
25	AVKKYLS	AVKKYLN	AVKKYL

16. Verbindungen nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** 1 bis m Aminosäuren unabhängig voneinander gegen ihre jeweilige D-Aminosäure oder gegen andere L- oder D-Aminosäuren ausgetauscht sein können, wobei m die oben angegebene Bedeutung hat.
17. Verbindungen nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** sämtliche Aminosäuren (X)<sub>m</sub> gegen ihre jeweilige D-Aminosäure ausgetauscht sind.
18. Verbindungen nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** als Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des vasoaktiven intestinalen Peptides retrosynthetische Aminosäuresequenzen ausgewählt sind.
19. Verbindungen nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** als Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des vasoaktiven intestinalen Peptides retrosynthetische Aminosäuresequenzen, bei denen 1 bis m Aminosäuren gegen die jeweilige D-Aminosäure ausgetauscht sind, ausgewählt sind, wobei m die oben angegebene Bedeutung hat.
20. Verbindungen nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet, daß** als Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des vasoaktiven intestinalen Peptides folgende Aminosäuresequenzen ausgewählt sind:

	rlrkq mavkky lnsiln	rlrkq mavkky lnsil	rlrkq mavkky lnsi
50	lrkq mavkky lnsiln	lrkq mavkky lnsil	lrkq mavkky lnsi
	rkq mavkky lnsiln	rkq mavkky lnsil	rkq mavkky lnsi
	kq mavkky lnsiln	kq mavkky lnsil	kq mavkky lnsi
55	q mavkky lnsiln	q mavkky lnsil	q mavkky lnsi
	mavkky lnsiln	mavkky lnsil	mavkky lnsi
	avkky lnsiln	avkky lnsil	avkky lnsi



	RLRKQMAvKKyLNSILN	RLRKQMAvKKyLNSIL	RLRKQMAvKKyLNSI
	LRKQMAvKKyLNSILN	LRKQMAvKKyLNSIL	LRKQMAvKKyLNSI
5	RKQMAvKKyLNSILN	RKQMAvKKyLNSIL	RKQMAvKKyLNSI
	KQMAvKKyLNSILN	KQMAvKKyLNSIL	KQMAvKKyLNSI
	QMAvKKyLNSILN	QMAvKKyLNSIL	QMAvKKyLNSI
10	MAvKKyLNSILN	MAvKKyLNSIL	MAvKKyLNSI
	AvKKyLNSILN	AvKKyLNSIL	AvKKyLNSI

15 **21.** Verbindungen nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet, daß** als Analoga des VIP Peptide aus der folgenden Gruppe von Sequenzen ausgewählt sind:

20

25

30

35

40

45

50

55



FSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
ISDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
LSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HFDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HHDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HIDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HLDVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HMDVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HQDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HTDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HVDVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HWDVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HYDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSEVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSFVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSHVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSIAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSLVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSMVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSWVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSDVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSDGVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSDMVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSDQVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSDSVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSDWVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSDYVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSDAFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSDAIFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSDALFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN



5 HSDAMFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSDATFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSDAWFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSDAYFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
10 HSDAVKTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSDAVFVDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSDAVFWDNY TRLRKQMAVK KYLNSILN  
HSDAVFTDNW TRLRKQMAVK KYLNSILN  
15 HSDAVFTDNY TRRRKQMAVK KYLNSILN  
HSDAVFTDNY TRWRKQMAVK KYLNSILN  
HSDAVFTDNY TRLRFQMAVK KYLNSILN  
20 HSDAVFTDNY TRLRLQMAVK KYLNSILN  
HSDAVFTDNY TRLRMQMAVK KYLNSILN  
HSDAVFTDNY TRLRRQMAVK KYLNSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKAMAVK KYLNSILN  
25 HSDAVFTDNY TRLRKFMAYK KYLNSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKIMAVK KYLNSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKKMAVK KYLNSILN  
30 HSDAVFTDNY TRLRKLMAYK KYLNSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKMMAYK KYLNSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKRMAYK KYLNSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKVMAYK KYLNSILN  
35 HSDAVFTDNY TRLRKWMAYK KYLNSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKYMAYK KYLNSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKQFAVK KYLNSILN  
40 HSDAVFTDNY TRLRKQIAVK KYLNSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKQKAVK KYLNSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKQLAVK KYLNSILN  
45 HSDAVFTDNY TRLRKQQAVK KYLNSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKQRAVK KYLNSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKQWAVK KYLNSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKQMFVK KYLNSILN  
50 HSDAVFTDNY TRLRKQMIVK KYLNSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKQMKVK KYLNSILN  
HSDAVFTDNY TRLRKQMLVK KYLNSILN  
55 HSDAVFTDNY TRLRKQMMVK KYLNSILN



5 HSDAVFTDNY TRLRKQMQVK KYLNSILN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMRVK KYLNSILN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMVVK KYLNSILN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMWVK KYLNSILN  
 10 HSDAVFTDNY TRLRKQMYVK KYLNSILN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAAK KYLNSILN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAIK KYLNSILN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMALK KYLNSILN  
 15 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVR KYLNSILN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK RYLNSILN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK WYLNSILN  
 20 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KFLNSILN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KWLNSILN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLASILN  
 25 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLFSILN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLISILN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLMSILN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLSSILN  
 30 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLVSILN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLWSILN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNNILN  
 35 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNRILN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNWILN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNYILN  
 40 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSLLN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSSLN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSWLN  
 45 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSYLN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSIFN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSIIN  
 50 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSIWN  
 HSDAVFTDNY TRLRKQMAVK KYLNSILW

22. Verbindungen nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet, daß** als Analogon des VIP eine Verbindung gemäß folgender Formel ausgewählt ist:





worin X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> und X<sup>3</sup> jede beliebige Aminosäure darstellen können.

23. Verbindungen nach Anspruch 13, **dadurch gekennzeichnet, daß** als Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des Somatostatins folgende Aminosäuresequenzen ausgewählt sind:

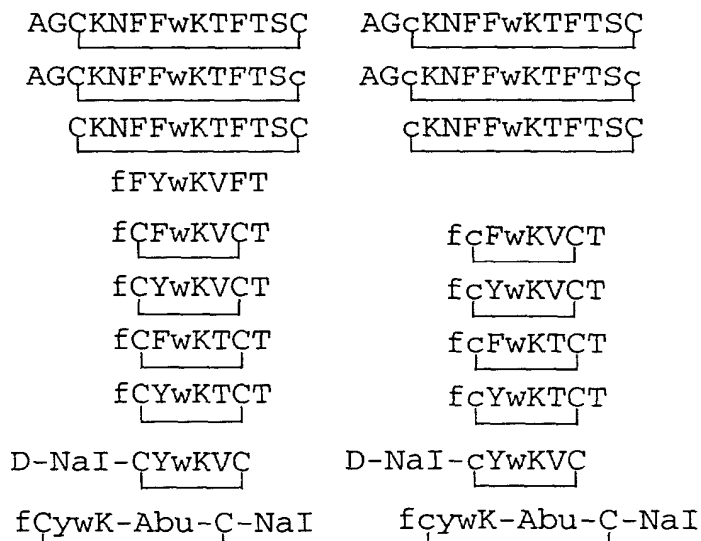
5

10

15

20

25



24. Verbindungen nach Anspruch 14, **dadurch gekennzeichnet, daß** als Fragmente, Teilsequenzen, Derivate oder Analoga des Neurotensins folgende Aminosäuresequenzen ausgewählt sind:

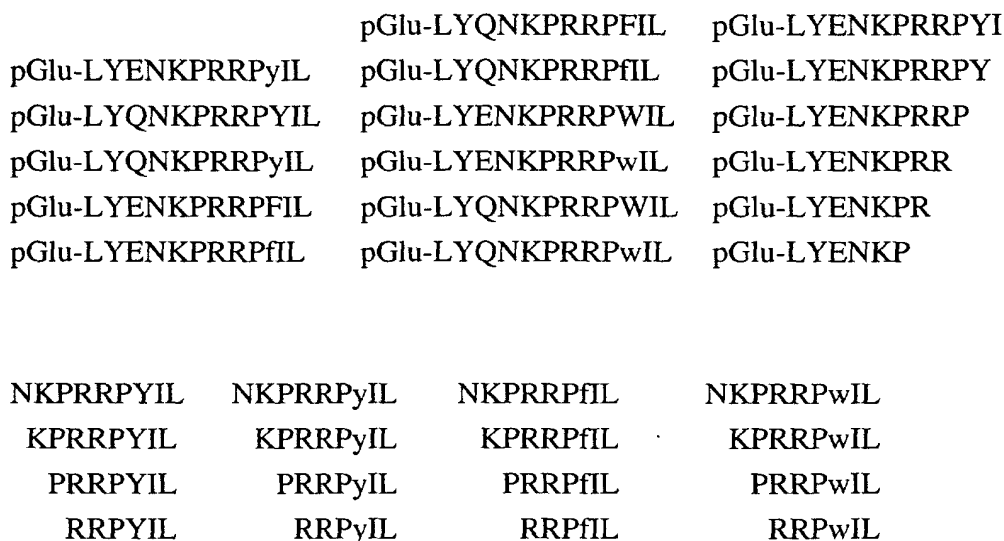
30

35

40

45

50



25. Verbindungen nach einem der vorangegangenen Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Verbindungen ein Terbium- oder Europiumkation enthalten.

55

26. Verwendung der Verbindungen nach mindestens einem der vorangehenden Ansprüche zur In-vivo-Diagnostik von Tumoren, anderen erkrankten Gewebereichen oder Adenomen mittels optischer Detektionsverfahren, oder zur In-vivo-Fluoreszenzdiagnostik von Tumoren, Tumorzellen und/oder entzündlichen Geweben mittels endoskopischer Verfahren im Gastrointestinaltrakt, Oesophagus, Bronchialtrakt, der Blase oder der Zervix.



27. Verfahren zur endoskopischen In-vivo-Fluoreszenzdiagnostik unter Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** dem Patienten die Verbindungen topisch durch Versprühen im Gastrointestinaltrakt, Oesophagus, der Blase, oder durch Inhalation den Bronchien zugeführt werden, der nicht gebundene, überschüssige Anteil der Verbindung gegebenenfalls anschließend durch Waschen entfernt wird,  
und schließlich die endoskopische Untersuchung durch örtliche Anregung mit einer aus dem Spektralbereich von 250 bis 450 nm ausgewählten Anregungswellenlänge und durch ortsabhängige Detektion der spezifischen, von der Verbindung emittierten Fluoreszenzstrahlung durchgeführt wird.
28. Optisches Diagnostikum zur In-vivo-Diagnostik erkrankter Gewebereiche, **dadurch gekennzeichnet, daß** es mindestens eine Verbindung nach Anspruch 1 zusammen mit den üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen sowie Verdünnungsmitteln enthält.
29. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** zunächst ein Metallkomplex hergestellt wird, welcher durch Aminolyse des entsprechenden Aktivesters an ein Peptid gekoppelt wird.